

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

ÜBER DIE PENICILLINBEHANDLUNG DER LUES
MIT NACHUNTERSUCHUNGEN AN BEHANDELTEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Hans-Dietrich Mierau
aus Eisfeld

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Würzburg 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0090

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

ÜBER DIE PENICILLINBEHANDLUNG DER LUES
MIT NACHUNTERSUCHUNGEN AN BEHANDELTEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Hans-Dietrich Mierau
aus Eisfeld

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr. med. R. D o e p f m e r
Korreferent: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

Tag der Promotion: 19. 2. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern !

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
A) Einleitung und Fragestellung	1
B) Problematik der Luestherapie	
I. Salvarsan und andere Antisyphilitika	2
II. Antibiotika	5
a) Penicillin	
1. Applikationsmodus	8
2. Penicillinwirkung auf das Treponema pallidum	9
3. Bedeutung des Penicillinblutspiegels	11
b) andere Antibiotika	12
III. Penicillin in Kombination mit anderen Antisyphilitika	15
IV. Penicillinbehandlung der einzelnen Luesformen	
a) Die Penicillintherapie der Frühsyphilis Lues I	18
b) Die Penicillintherapie der Frühsyphilis Lues II	21
c) Die Penicillintherapie der Lues latens	23
d) Die Penicillintherapie der seroresistenten Lues	26
e) Die Penicillintherapie der kardiovaskulären Lues	28
f) Die Penicillintherapie der luischen Meningi- tis und der Neurolues	32
g) Die Penicillintherapie in der Gravidität und bei der Lues connata	38
h) Prophylaxe der Lues mit Penicillin	47
V. Nebenwirkungen der Penicillinbehandlung	49
a) JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion	50
b) Nebenerscheinungen anderer Art	52
VI. Allgemeine Behandlungsproblematik	53
C) Problematik der Kontrolle des Heilungserfolges	56
I. Schwierigkeiten der Nachkontrolle	56
II. Klinische Nachuntersuchung	59
III. Serologische Nachkontrolle	61
a) "klassische" Sero-Reaktionen	61
b) spezifische Sero-Reaktion	62
c) allgemeine Probleme	63
d) Problematik der Heilung	71
D) Eigene Nachuntersuchungen	72
E) Schlußfolgerungen	90
F) Zusammenfassung	91
G) Literaturübersicht	I

Nachdem Jahrhunderte hindurch als Therapeutikum des "Morbus gallicus" vor allem Quecksilber, das berühmte Mercurium des PARACELSUS, verwendet wurde und sich schon frühzeitig Jod zu ihm gesellt hatte, erfolgte im Jahre 1910 die revolutionierende Entdeckung des Salvarsans durch EHRLICH. Wismut kam als Antisyphilitikum hinzu und wenig später entwickelte WAGNER VON JAUREGG seine geniale Malariatherapie. Nach der Einführung des Neosalvarsans wurde die Behandlung der Lues allgemein nach dem HOFFMANNschen Schema durchgeführt, wonach die Höhe der Dosis und die der Gesamtmenge für jedes Stadium der Lues eindeutig festgesetzt waren. Diese "normierte Behandlungsmethode" (KEINING) behielt über ein Menschenalter ihren unangefochtenen Wert. Seitdem durch MAHONEY, ARNOLD und HARRIS im Dezember 1943 die Wirkung des Penicillins auf das Treponema pallidum entdeckt war, wurden dank des Penicillins große Erfolge erzielt, und wir wissen heute, daß es das Mittel der Wahl ist. Danach war eine "erhebliche Reserve" (DÖLLKEN) gegenüber der neuen Behandlungsart vieler europäischer und fast aller deutschen Autoren vorhanden, und so hat eine "völlige Verwilderung im Behandlungsvorgehen Platz gegriffen" (KEINING). Die einen behaupten, nur mit Arsen oder nur mit Wismut beziehungsweise mit einer Fieberbehandlung oder deren Kombination die besten Erfolge zu erreichen, andere verbinden alterfahrene Behandlungsmethoden mit dem Penicillin, halten also an der klassischen Luesbehandlung fest und kombinieren sie mit Penicillin. Konnte man sich bisher über die Art des Penicillins und die seiner Verabreichung weitestgehend einigen, so sind die Meinungen nicht nur über die alleinige oder kombinierte Penicillinbehandlung, sondern auch über die notwendige Dauer der Behandlung, über die Höhe der Einzeldosis und die der Gesamtmenge, über die Kur als solche und durch den anders gearteten Heilungsverlauf der Lues bei der Anwendung des Penicillins auch über den Begriff der Heilung und der Nachkon-

trolle sehr geteilt.

Aus der Fülle der sich durch das Penicillin grundlegend veränderten Luestherapie ergebenden Problematik soll im folgenden der Versuch unternommen werden, neben einer Übersicht über den heutigen Stand des Penicillins innerhalb der Luestherapie besonders die Frage der kontinuierlichen Behandlung oder die in Form von Kuren mit Intervallen durchgeführten Therapieart, die der Bedeutung des Blutspiegels und das serologische Verhalten gegenüber der Penicillinbehandlung näher zu untersuchen.

B

I. Salvarsan und andere Antisymphilitika

Der besseren Vergleichsmöglichkeit wegen soll im folgenden ein kurzer Überblick über die Behandlung der Lues, wie sie vor der Penicillinära üblich war, gegeben werden.

Die Metalle, vor allem Wismut und Quecksilber, als die eine Gruppe von antiluischen Körpern, wirken indirekt über die Aktivierung von körpereigenen Reaktionen auf die Syphilistrepomenen ein, während die Therapeutika der anderen Gruppe, die der verschiedenen Salvarsane, als direkt treponemicide Mittel anzusprechen sind. Die Liquorschanke und die Plazenta werden jedoch von den Salvarsanen und von Wismut nur in therapeutisch unwirksamen Mengen durchdrungen.

Als Kurmaß galt im Sinne ERICH HOFFMANNs eine maximal kombinierte Salvarsan-Wismut-Kur, die aus 5 bis 6 g Salvarsan - je nach Körpergewicht und Geschlecht - und zusätzlich aus 20 bis 25 g eines 10 %igen ölsuspendierten Wismutpräparates zusammengesetzt war.

Die Lues I seronegativa wurde mit einer maximalen kombinierten Salvarsan-Wismut-Kur, der lediglich im Sinne der Heilungssicherung im Abstand von 4 bis 6 Wochen noch ein bis zwei weitere Kuren hinzugefügt waren, zur Abheilung gebracht.

Die floride Sekundärlues wurde ebenfalls mit einem genau festgelegten Kursystem therapeutisch angegangen, und zwar im

allgemeinen mit 4 bis 5 antiluischen Kuren, wobei sich die Kurenzahl nach der Schnelligkeit des Abklingens der klinischen Erscheinungen und nach dem Verhalten der serologischen Reaktionen richtete.

Die spätlatente Lues mit ihrem hartnäckig seropositiven Verhalten war in Bezug auf die Kurenzahl weniger streng normiert. Die deutsche Schule beschränkte die Zahl der Kuren und legte einen um so größeren Wert auf eine sich über große Zeiträume erstreckende klinische und serologische Nachkontrolle, während zum Beispiel die französische Schule einem langfristigen Kursystem den Vorrang gab.

Da, wie erwähnt, bei der tertiären Lues und bei den metallischen Formen der Syphilis dem Salvarsan nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt, wurde die tertiäre Lues mit Jod und Wismut behandelt, und die Impfmalaria war die Domäne der metallischen Krankheiten.

Der künstlichen Fieberung mit Pyrifer- oder Malaria-Injektionen sagte man die Wirkung eines kräftigen vegetativen Stimulans nach, das die Treponemen im Gewebe mobilisiert, sie dadurch besser erreichbar macht und gleichzeitig spezifische und unspezifische Immunitätskräfte aktiviert. Bei insgesamt 10 bis 12 Fieberstößen wird jeden 2. oder 3. Tag ein Fieberstoß durchgeführt. Die Voraussetzung für solch eine Fieberbehandlung sind kreislaufgesunde, aktiv-tuberkulosefreie Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres. Die zusätzliche Behandlung mit Fieber belastet den Patienten oft erheblich.

Wenn auch den heute üblichen Arsenobenzolen nicht mehr die schweren Schädigungen wie dem Atoxyl, das für die Behandlung der menschlichen Syphilis von UHLENHUT vorgeschlagen wurde, und dem von EHRLICH entwickelten Altsalvarsan anhaften, so ist bei ihrer Anwendung dennoch mit Nebenerscheinungen zu rechnen, die oft einen bedrohlichen Charakter annehmen und tödlich enden können. LEINBROCK behauptet sogar, wie aus den elektrophoretischen Serumproteinänderungen, vor allem dem Albuminabfall, geschlossen werden muß, daß die toxische Wirkung von Arsen in je-

dem Fall zu einer Leberparenchymbeeinflussung führt und die Albuminsynthese gestört wird. Pathologische Veränderungen an der Haut können dabei, besonders bei niedriger Salvarsandosierung, ausbleiben, oder es treten Dermatitis und in schweren Fällen Erythrodermien auf. In den beiden letzteren Fällen kann es zu schweren Dysproteinämien kommen, die durch Leberschutztherapie, Gabe schwefelhaltiger Präparate oder Bluttransfusionen ebenso wie das klinische Bild der Dermatoze unbeeinflussbar sein können. Die Ursache für das Auftreten dieser Nebenerscheinungen dürfte aber auch in der besonderen Reaktionsfähigkeit einzelner Individuen gegenüber der körperfremden chemischen Substanz zu suchen sein. Bei dispositioneller Gefährdung, zum Beispiel Menstruation, Diabetes, Herz-Nierenleiden, konsumierenden Krankheiten, wie Tuberkulose, kann Salvarsan zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen und ist wie Wismut hier kontraindiziert.

Auf Grund dieser Nebenwirkungen des Neosalvarsans suchte man nach Arsenobenzolen, die hinsichtlich der Verträglichkeit und der therapeutischen Wirksamkeit bessere Ergebnisse zeitigten.

Aus der Vielzahl der aus diesem Wunsch geschaffenen Therapeutika sei das Präparat 557 der Farbwerke HOECHST erwähnt, das unter dem Namen Spirotrypan in den Handel gekommen ist, das sich, wie KÜHNER hervorhebt, "im Experiment als das bisher beste einer neuen Gruppe von Arsenobenzolen erwies". Es wird intravenös verabreicht, da die intramuskuläre Injektion wegen Schmerzhaftigkeit nicht zu empfehlen ist. Als optimales Behandlungsschema hat sich nach SIKORSKI die Applikation von wöchentlich 2 bis 3 Injektionen von je 6 cm^3 bei einer Gesamtdosierung von 100 bis 120 cm^3 bewährt; 100 cm^3 entsprechen einer Arsenmenge von 10 g Neosalvarsan. Die Dosierung erfolgt in der bei der HOFFMANNschen Kur üblichen Art in Verbindung mit Wismutgaben. Bei einer erhöhten Avidität gegenüber anderen Arsenobenzolen und einem besseren Penetrationsvermögen der Blutliquorschranke, was besonders LÖHE, TELLER, SIKORSKI, HÜLLSTRUNG und SCHWARZKOPF hervorheben, wird es subjektiv und objektiv besser als jene vertragen. Die sonstigen therapeutischen Wirkungen, so

auch das serologische Verhalten, entsprechen den früheren Salvarsanpräparaten. Bekanntgewordene Nebenwirkungen - LEDIG erlebte an der Jenaer Klinik schwere Dermatitisen, ein fieberhaftes Exanthem mit Ikterus und Gelenkbeschwerden, zweimal eine beginnende Agranulozytose - ähneln denen der übrigen Arsenobenzole.

Antibiotika: Penicillin(e)

Zu diesen Antisyphilitika, die mit mehr oder minder toxischen Erscheinungen und mit mancherlei Kontraindikationen behaftet sind und die vor allem eine relativ lange Behandlungszeit erforderten, gesellte sich nach 1943 das Penicillin, das heute in der Therapie aller Luesformen das Mittel der Wahl darstellt. Diese Stellung verdankt das Penicillin seinen großen Vorteilen gegenüber den vorher bekannten Antiluika und solchen, die nach ihm bis heute entwickelt wurden. So durchdringt das Penicillin alle Körperflüssigkeiten und Zellen, ist also auch im Liquor wirksam, und es erreicht ebenso die Frucht im Mutterleib. Penicillin ist nahezu frei von toxischen Wirkungen auf den Organismus, was eine nach Dosengröße und Zeitdauer unbeschränkte Dosierung zuläßt und zeigt gute Erfolge bei Unverträglichkeitserscheinungen gegenüber dem alten Kurschema, wo es nach DOERR "oft lebensrettend und schnell wirkt", bei Salvarsan- und Schwermetallresistenz und bei Fällen von Kontraindikation gegen Salvarsan und Wismut, wie beispielsweise bei gleichzeitig bestehender florider Tuberkulose, die überdies vom Penicillin günstig beeinflußt wird. Außerdem ist nach FÖLSCH die Nachwirkung des Penicillins von wesentlich längerer Dauer als die des Salvarsans. THELEN fügt den soeben dargelegten Vorteilen, wie sie auch bei HASSELMANN zum Ausdruck kommen, noch einige hinzu, und zwar die wesentliche Verkürzung und technische Vereinfachung der Behandlung, die schnelle Beseitigung der Übertragungsgefahr und damit die größere epidemiologische Leistung des Penicillins.

Man sann, verbunden mit dem Zweck, die Behandlung zu vereinfachen, nach Penicillinpräparaten, die durch eine langsamere Resorption die Aufrechterhaltung einer wirksamen Penicillinkonzentration im Blut und in den Geweben besser gewährleisten. Diese Depotpenicilline, die zunächst als eine Wasser-in-Ölemulsion von Penicillin bei täglich ein oder zwei Injektionen verwendet wurden, stellen heute in Form des PAM, einer Suspension von Penicillin-Procaïn (Novocain) in Sesamöl mit 2 % Aluminiummonostearat als Emulgator, das Penicillin mit den höchsten Erfolgsquoten dar.

Aus einer Arbeit von WILLCOX, GUTHE, IDSOE und REYNOLDS geht hervor, daß nach einer im Januar 1953 erlassenen Umfrage der Weltgesundheitsorganisation (WHO) das Procaïn-Penicillin G in Öl mit Aluminiummonostearat in 81,6 % der Fälle gebraucht wurde und die übrigen Patienten eine Behandlung mit Procaïn-Penicillin G in Wasser oder - vereinzelt in den USA - mit Benethamin-Penicillin erfahren hatten.

Nach einer Arbeit aus dem Jahre 1953 führten DIMMLING und STROHMEYER Blutspiegeluntersuchungen bei neueren deutschen Präparaten durch und erzielten dabei teilweise sehr befriedigende Ergebnisse. Danach erbrachten alle sogenannten öligen Depotpenicilline bei einer Injektion von 300 000 E. mit Sicherheit einen biologischen Blutspiegel von 24 bis 36 Stunden, und bei einzelnen Präparaten waren noch ausreichende therapeutische Werte nach 48 Stunden vorhanden. Eine Dosissteigerung führte zu einer deutlichen additiven Penicillinresorptionsverzögerung. Auch wurde ein kumulativer Effekt nachgewiesen. In diesem Zusammenhang verdienen die Ausführungen von KITCHEN, REIN und THOMAS erwähnt zu werden. Nach den Untersuchungen dieser Autoren an 173 Luikern bedingte eine einzige intramuskuläre Injektion von 0,3 Mill.E. PAM während 96 Stunden eine Penicillinkonzentration im Blutserum von mindestens $0,03 \text{ E./cm}^3$. Bei täglicher einmaliger Wiederholung der Injektion stieg der Bluttitel von $0,1 \text{ E./cm}^3$ nach den ersten 24 Stunden auf $0,4 \text{ E./cm}^3$ am 8.Tag, eine Konzentration, die bei Fortsetzung der Behandlung erhalten blieb. Wiederholte man die Injektion nur jeden zweiten Tag, erreichte der

Blutspiegel am Ende des 8. Tages seinen Maximalwert von 0,2 E./cm³. JOHNE, der bei über 1000 Blutspiegeluntersuchungen an 300 Kranken zu übereinstimmenden Ergebnissen mit den oben genannten Autoren kam und das PAM als das Mittel der Wahl zur Erzielung einer langfristigen Depotwirkung bezeichnet, setzt noch die Forderung hinzu, daß mindestens 80 % der Penicillinpartikel nicht größer als 5 μ sein dürfen.

Nach den Mitteilungen VOLINIS, SHLAES' und ELSEFELDS ist das Penicillin O auf Grund seiner geringen Toxizität, seiner guten Verträglichkeit und seines desensibilisierenden Effekts dem Penicillin G vorzuziehen. Zudem besitzt es einen zumindest gleichstarken Hemmungseffekt wie Penicillin G.

Als ein Penicillinpräparat besonderer Prägung gilt ein Penicillin-Ester (Penicillin-Diäthylaminoäthylesterhydrojodid), der von der "Chemie GRÜNENTHAL" als "Pulmo 500" herausgebracht wurde. Diesem Penicillin, das im Ausland (Dänemark, England, Amerika) schon länger durch sehr gute Erfolge bekannt geworden war und den dort ferner eingeführten Präparaten "Leocillin", "Estopen" und "Neo-Penyl" entspricht, sagt man nach SIEBERT erstmalig eine "organgezielte Antibiose" - spezielle Lungen- und Liquoraffinität - nach. Der Nachweis einer ausreichenden Hydrolyse des Penicillin-Esters wurde durch das Untersuchungsergebnis erbracht, nach dem ca. 92 % der Gesamtmenge des nach "Pulmo 500" im Liquor nachweisbaren Penicillins in biologisch aktiver Form vorlag. SIEBERT wertet die Mengen an aktivem Penicillin nach Penicillin-Ester-Applikation im Vergleich mit denen nach einer Applikation von Procain-Penicillin und kristallisiertem Penicillin sogar fünfmal höher. Übereinstimmend mit SIEBERT fanden ESSER, SOUS und WILD eine besonders günstige Blut-Liquorschranken-Passage des Präparates "Pulmo 500". Dem oben bereits erwähnten amerikanischen Präparat "Neo-Penyl" rechnen SCHIMMEL und Mitarbeiter zehnfach stärkere Konzentrationen im Liquor als nach gleicher Dosierung "anderer Penicilline" zu.

IÖHE und TELLER empfehlen statt des reinen Novocain-Penicillins "Omnacillin-forte", ein Kombinationspräparat von Novocain-

Penicillin mit Omnadin als unspezifisches Reiztherapeutikum, und wollen damit eine verstärkte Mithilfe des Organismus zur leichteren Überwindung der Infektion erzielen.

Ferner sei das relativ unlösliche und schwer resorbierbare "Bicillin-Wyeth-Laboratories" (= Dibenzyläthylendiamin-Dipenicillin G) angeführt. SHAFER und SMITH berichten, daß die mit Einzelinjektionen von 2,5 Mill.E. Bicillin behandelten 196 Patienten mit infektiöser Frühsyphilis nach drei Monaten bei primärer Syphilis zu 65 %, bei Lues II zu 25 %, nach 6 Monaten 80 % beziehungsweise 60 %, nach 21 Monaten 96,6 % bis 100 %, beziehungsweise 92 % bis 95 % negativ geworden waren. Danach sollen 2,5 Mill.E. Bicillin die gleiche Wirksamkeit wie 4,8 Mill.E. PAM besitzen. Nebenerscheinungen lagen unter 1 % und waren harmloser Natur. Nach REIN vereinigt das Präparat "Panbiotic-Bristol-Laboratories", das in einer Ampulle 300 000 E. K-Penicillin G, 300 000 E. Procain-Penicillin G und 600 000 E. Dibenzyläthylendiamin-Dipenicillin G enthält, die Vorteile der einzelnen Penicillinsalze in sich.

Applikationsmodus

Der Applikationsmodus ist verschieden, jedoch sind sich die darüber berichtenden Autoren wie MIESCHER, FUNK, BURCKHARDT sowie GRÜTER und EHRHARDT darin einig, daß die intramuskuläre Applikation des PAM die Methode der Wahl darstellt. Intrathekale Gaben hingegen beschleunigen die Heilung nicht, bringen aber zusätzliche Gefahren. So hat man auch die intravenöse Dauerinfusion allein schon wegen ihrer Kompliziertheit längst wieder verlassen. Ob die zur Behandlung neuroluischer Prozesse von HOOK vorgeschlagene intraarterielle Applikation (in die Arteria carotis) jemals Bedeutung erlangen wird, bezweifeln GRÜTER und EHRHARDT. Die andere Methode, um syphilitische Prozesse im Zentralnervensystem therapeutisch zu beeinflussen, ist die der intralumbalen Injektion oder die mittels des Occipitalstiches in die Gehirnventrikel. Die Autoren, die diesen Weg für geeignet

hielten, stützten sich auf die geringe Toxizität des Penicillins, zumal die Methode von einzelnen Ärzten mit Salvarsan bereits durchgeführt war, und zum anderen auf die Tatsache, daß bei der damals zu Beginn der Penicillinära üblichen, aber nach unserem heutigen Wissen zu geringen Dosierung Penicillin nach intramuskulärer Injektion in nicht wirksamer Menge in den Liquor überging. Es stellte sich bald heraus, daß der therapeutische Effekt auf diese Weise nicht vergrößert wurde, wie dies auch SMITH, GAWENDA, DZIERZYNSKA und TOWPIK bestätigen, sondern daß im Gegenteil schwere Schockerscheinungen mit oft dauernder Verschlechterung des Krankheitsbildes beobachtet wurden. Eine gewisse Bedeutung erlangte die orale Gabe von Penicillin. MIESCHER, der der oralen Behandlung gegenüber eine ablehnende Haltung zeigt und dabei auf eine Veröffentlichung der Syphilis Study Section, U.S. Publ. Health Service aus dem Jahr 1950 hinweist, nach der ungefähr die fünffache Dosierung erforderlich ist und daß, nach Blutspiegeluntersuchungen zu urteilen, die zur Resorption gelangende Menge große individuelle Schwankungen ausweist, schenken WEINSTEIN, RODRIQUEZ, SMITH und SCHWEMLEIN diesem Applikationsmodus mehr Beachtung. Sie erzielten bei Patienten mit Lues I und Lues II nach oraler Gabe bei 63 % einen guten Behandlungserfolg. Die Verfasser weisen jedoch auf die erheblichen Kosten und die dadurch entstehenden Schwierigkeiten hin. Dagegen ergaben mit Depotpenicillin behandelte Patienten nur 15 % Versager. Eine gute Beeinflussung der Lues wird dem Penicillin durch Vernebelung in der Inhalationskammer nachgesagt, was vielleicht für die konnatale Lues in Betracht kommen könnte.

Penicillinwirkung auf das Treponema pallidum

Die Überlegenheit des Penicillins gegenüber dem Neosalvarsan kommt auch in der Wirksamkeit auf das Treponema pallidum zum Ausdruck. GERSTENBERG hat an der Universitätshautklinik

Würzburg vergleichende Untersuchungen angestellt. Danach konnten im Dunkelfeld des Reizserums von Patienten mit manifester Frühluës bei Neosalvarsan nach 8,8 Stunden, bei Penicillin nach 5,9 Stunden und nach 3,5 Stunden bei einer Kombination der beiden Medikamente keine *Treponemata pallida* mehr festgestellt werden. SIKORSKI bestätigte das Ergebnis GERSTENBERGS und stellte bei einer Einzeldosis von 300 000 E. Penicillin nach 6 Stunden einen *Treponemenzerfall* fest. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von MOORE, MAHONEY und Mitarbeitern, die bei steigender Dosis durchschnittliche Zeiten über das Verschwinden der *Treponemen* angeben. So konnten bei einer Einzeldosis von 1000 E. Penicillin die *Treponemen* erst nach 21 Stunden nicht mehr nachgewiesen werden, bei 10 000 E. nach 19 Stunden und bei 20 000 E. bereits nach 13 Stunden. Im besonderen Maße erwähnenswert sind die in jüngster Zeit veröffentlichten Ergebnisse FEGELERS über die das *Treponema pallidum* immobilisierende Wirkung verschiedener Antibiotika. Seine in vitro-Versuche, bei denen er sich des gleichen Nährmediums wie im NELSON-Test bediente, stimmten mit seinen Beobachtungen im Tierversuch überein. Dabei stellte er fest, daß das Penicillin mit Abstand das wirksamste der von ihm geprüften Antibiotika, wie die Tetracycline (Aureomycin, Achromycin, Terramycin, Tetracyn), das Streptomycin und das Erycin, darstellt. FEGELER folgert hieraus, daß für die Behandlung der Lues das Penicillin allein, alle anderen Antibiotika nicht in Frage kommen. Zu hindernden Momenten für die Wirksamkeit des Penicillins im Sinne "unterschwelliger Wirkstoffkonzentration am Ort der Not" kommt es nach LÖHE und TELLER auf Grund erschwerter Durchblutungs- und Lymphströmungsverhältnisse durch proliferative und sklerosierende Gewebsprozesse in der Umgebung des Krankheitsherdes und durch eine veränderte lokale wie allgemein-vegetativ-nervale Tonuslage, von der die spezifische und unspezifische Abwehrkraft des Körpers abhängt. Eine Penicillinresistenz der Erreger bei menschlicher Syphilis konnte nach Angaben FEGELERS nicht nachgewiesen werden.

Die Bedeutung des Penicillin- blutspiegels

Im Schrifttum über die Therapie der Syphilis wurde und wird auch viel über die Bedeutung des Blutpenicillinspiegels diskutiert. Folgende Autoren sind jedoch der Meinung, daß der Blutspiegel für den Behandlungserfolg nicht von der Wichtigkeit ist, die man ihm beigemessen hat. So betonen COHN und Mitarbeiter, daß "ein konstanter Blutspiegel nicht erforderlich sei, da die therapeutische Wirkung zeitlich dem Blutspiegel nicht absolut entspreche, ihn vielmehr überdauere". Von CURTIS und seinen Mitarbeitern und FELKE wird geltend gemacht, daß es mehr darauf ankommt, Penicillin möglichst lange in mäßiger Konzentration im Blut und noch wichtiger in den Geweben zu halten, als für einen therapeutischen Effekt "sehr hohe Blutpenicillinspiegel" zu erzeugen. Dieser Forderung werden die öligen Depotpenicilline am besten gerecht, da die bei akuten Infektionen beliebten wäßrigen Depotpenicilline mit 25 % des leichtlöslichen Arzneikörpers für die Syphilistherapie ungeeignet sind. Auch MIESCHER bestätigt dies in seiner Ansicht, daß für die Treponemen eine Wirkung von längerer Dauer als bei anderen penicillinempfindlichen Mikroben erforderlich ist. Auch BUSCHEMEYERS, LOVEMANS und ZAUGGS Ermittlungen des Blutspiegels nach Injektion von PAM bei einem "repräsentativen Material" ergaben, daß die Penicillinserumkonzentration immer über dem Niveau des minimalen therapeutischen Wertes, und zwar länger als vier Tage, lag. Auch SCHÜMANN erachtet die Penicillinverabfolgung über eine längere Zeit für wichtiger, "selbst wenn dabei der als notwendig erachtete Blutspiegel nicht immer aufrechterhalten wird", denn protrahierte Penicillinuren ergeben gemäß dem Wissen um die etwa nach HAGERMAN, MONCORPS und HEITE 30 Stunden dauernde Teilung des Treponema pallidum eine deutlich kleinere Versagerzahl. So wie einerseits nach BUSCHEMEYER, LOVEMAN und ZAUGG der Blutspiegel nicht vorübergehend absinken darf, da sich dann die Erreger erholen und wieder vermehren können, so ist nach FREERKSEN die Vorstellung unzutref-

find, daß die aus dem Blut ermittelte Penicillinkonzentration "eine Art mittlerer Konzentration für den ganzen Organismus" sei. Durch Tierversuche und an zahlreichen Sektionen beim Menschen konnte der Autor nachweisen, "daß zwar die Blutkonzentration in ihrer absoluten Höhe von der zugeführten Penicillinmenge abhängig ist, die Gewebskonzentration dagegen trotz wechselnden Angebotes von den Organen selbst geregelt wird". Somit besteht zwischen dem Blutspiegel und der Penicillinkonzentration keine Beziehung. KREIBICH fand bei Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Plazentarschranke für Penicillin, daß das Penicillin wohl in jedem Abschnitt der Schwangerschaft die Plazenta passieren kann, daß aber die Penicillinkonzentration im Plazentargewebe und im fetalen Blut nur 25 bis 50 % der des mütterlichen Blutspiegels erreicht. In diesem Zusammenhang verdienen die Ausführungen GOCKELLS über Penicillinblutspiegelverläufe, die der Autor zusammen mit SPRENGER auswertete, erwähnt zu werden. Dabei zeigte sich ein funktioneller Zusammenhang zwischen dem Lebensalter des Menschen einerseits und der Länge, beziehungsweise Höhe seines Penicillinblutspiegels andererseits. Jüngere Menschen wiesen wesentlich kürzere und von der 15. bis 24. Stunde - diese Werte beziehen sich auf wassersuspendiertes Depotpenicillin, und zwar nach einmaliger Injektion von 300 000 bis 400 000 E. - auch bedeutend niedrigere Blutspiegelwerte auf als ältere Personen.

Andere Antibiotika für die Behandlung der Syphilis

Neben dem Penicillin wurden schon relativ früh auch andere Antibiotika wie Aureomycin, Chloromycetin, Terramycin, Streptomycin, Bacitracin und andere auf ihre Wirksamkeit bei den verschiedenen Luesformen geprüft. Nach anfänglicher Begeisterung haben sie jedoch keine große Bedeutung in der Luestherapie gewinnen können (BORY und FEGELER), vielmehr ist ihre Applikation nur bei einigen wenigen Sonderfällen indiziert. Wenn auch die

Angaben hierüber in der Literatur nicht einheitlich sind, so dürfte doch dem Aureomycin und dem Chloramphenicol die relativ größte Wirksamkeit beigemessen werden. Nach O'LEARY und KIERLAND wird das zwei- bis dreimal täglich - Tagesdosis 2 bis 3 g - oral verabfolgte Aureomycin ziemlich gleichmäßig in allen Geweben verteilt, durchbricht leicht die Blut-Liquorschranke bei normalem und syphilitisch veränderten Liquor, ist in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbar, vermag nach GRÜTER und EHRHARDT den Liquor so schnell und durchgreifend wie das Penicillin zu sanieren und scheint rasch im fetalen Kreislauf aufzutreten. Es sind jedoch oft sehr hohe Dosen erforderlich. So geben O'LEARY und KIERLAND zum Beispiel bei Lues II 44,2 g und bei der Lues III 60,0 g in einem Zeitraum von drei Wochen. Bei der Hälfte der mit Aureomycin behandelten Patienten traten Nebenerscheinungen wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoen, nach KALK auch toxische Leberverfettung auf und störten die Durchführung der Kur oft erheblich. Bei der Aureomycinbehandlung tritt im allgemeinen eine nur schwache JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion auf. Trotz der hohen Quote von Nebenerscheinungen und der hohen Dosen bei sonst guter Wirkungsweise wird das Aureomycin vor allem bei Penicillinüberempfindlichkeit und bei der sehr selten auftretenden Penicillinresistenz, nach BORY auch bei Mischinfektionen mit Lymphogranuloma inguinale und Granuloma venereum verabreicht. Ganz Ähnliches gilt für das in seiner Wirkung dem Aureomycin nahestehende Terramycin und das Chloramphenicol, doch scheinen diese nach BERNSTEIN und REBER, LEVADITI und VAISMAN, HENDRICKS und Mitarbeitern, MENEGHINI und OLIVETTI, MENEGHINI u. SANGUINETTI; WOODWARD und Mitarbeiter sowie ROMANSKY in ihrem therapeutischen Effekt hinter dem Aureomycin zurückzubleiben. Bei einer täglichen Gabe von 2 g Terramycin wurden verschiedentlich recht gute Erfolge mit ihm erzielt, was aber nicht über Versager bei Frühluas hinwegtäuschen darf, die bei Gabe von Penicillin sicher hätten vermieden werden können, wie BORY betont. Die Meinung der Autoren über das Chloramphenicol läßt sich wie folgt zusammenfassen: die erzielten Ergebnisse entsprechen denen einer parenteralen Penicillinbehandlung. Da es durch das

Chloramphenicol zu einer rascheren Abheilung der syphilitischen Erscheinungen kommt und es ferner per os verabreicht werden kann, ist es dem Penicillin überlegen. Auf der anderen Seite wirkt es weitaus toxischer als das Penicillin. Die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion soll viel geringer als bei Penicillin auftreten. Eine Verkürzung der Behandlungszeit und Verringerung der von TAGGART, ROMANSKY und LANDMAN acht Tage lang gegebenen Tagesdosis von 60 mg/kg Körpergewicht verschlechterten den Heilungserfolg bedeutend. Syphilitische Gummien, Lues während der Schwangerschaft, nach deren Ablauf gesunde Kinder geboren wurden, und neuroluische Krankheitsformen ließen sich außer Optikusatrophie, zum Teil auch Lues cerebri und Meningo-Encephalitis gut beeinflussen. Wenn orale Applikation erwünscht ist, kann auch Chloromycetin, das von nordamerikanischen Autoren erstmalig zur Luesbehandlung angewandt wurde, gegeben werden. ROMANSKY, MAZZINI und BLASI berichten über gute Erfolge bei Patienten mit primärer und sekundärer Syphilis, die sie während 6 bis 8 Tagen täglich mit Gaben von 60 mg/kg Körpergewicht behandelten. STERZI, nach dem das Streptomycin imstande ist, die durch zu kurze und ungenügende Penicillinbehandlung nur in einen erzwungenen Ruhezustand versetzten Treponemen in dieser Ruhepause zu vernichten, steht mit dieser Ansicht im völligen Gegensatz zu GRÜTER und EHRHARDT, die das "Streptomycin für gänzlich wirkungslos" halten. BORY berichtet, daß sich "das gemeinhin als treponemenunwirksam geltende Streptomycin" bei der experimentellen Kaninchensyphilis in hohen Dosen als treponemicid erwiesen habe. Auf den Menschen umgerechnet wären mindestens 2,5 g/60 kg täglich erforderlich. Die drei zuletzt genannten Autoren sind der Meinung, daß der therapeutische Bereich des "Bacitracins" dem des Penicillins weitgehend entspricht, es zeigt jedoch "nur einen geringen Effekt".

Alles in allem bleibt der Primat des Penicillins trotz der anderen antiluischen Antibiotika in der Syphilistherapie nach Meinung der meisten europäischen und amerikanischen Autoren unangefochten.

III. Penicillin in Kombination mit anderen Antisymphilitika

Auf Grund der guten Erfolge mit der Luestherapie in der Vorpenicillinära mit zehn- bis zwanzigjähriger Beobachtungszeit brachte man dem von den Amerikanern als Antiluikum propagierten Penicillin ein gewisses Mißtrauen entgegen, da diese trotz guter Erfolge erst über relativ kurze Kontrollzeiten verfügten. Im Hinblick auf den chronischen Verlauf der Syphilis, die man demzufolge nach damaligen Erkenntnissen mit den Chemotherapeutika oft lebenslänglich behandelte, zeigte man sich der "Kurzbehandlung" allein mit Penicillin nur wenig zugeneigt. Deshalb schlossen eine Reihe von Autoren den Kompromiß, die Vorteile der althergebrachten Behandlungsweise mit denen des Penicillins zu kombinieren.

Der Kombinationsmöglichkeiten gibt es verschiedene. Zunächst sei zur Kombination von Penicillin, Arsen und Wismut, der sogenannten "Dreierkombination", oder der "Drei-Mittel-Kur", wie sie HOFFMANN bezeichnet, Stellung genommen. Gute Erfolge wurden erzielt, auch traten keine vermehrten Nebenerscheinungen auf. Nach Versuchen in vitro und in vivo konnten bei gleichzeitigem Vorhandensein dieser Stoffe im Blut keine katalytische und hemmende Wirkung und auch keine anderweitigen Veränderungen gefunden werden. Dieser positiven Haltung stehen die ablehnenden Ansichten anderer Autoren gegenüber. FÖLSCH konnte an einem großen Patientengut an der Bremer Klinik keine Verminderung der Salvarsanschäden bei der Penicillin-Arsen-Wismut-Behandlung feststellen. Nach den Erfahrungen von LANGER, MONCORPS und HEITE, FISCHER und HEITE sowie HOPF ergab die Dreierkombination sogar vermehrt Nebenerscheinungen gegenüber wenig gesteigerter Wirksamkeit. Auch amerikanische Autoren, zum Beispiel HELLER, berichten von einer auffallenden Häufigkeit toxischer Nebenwirkungen bei der Dreierkombination. Danach steigen nicht alle Nebenwirkungen des Arsenobenzols an, jedoch die Dermatitis und das Neuntageexanthem, und zwar um einen Betrag, der das 2,5-

beziehungsweise 2,9-fache der Streuung ausmacht. Sehr überzeugend konnten SHAFER, USILTON und PRICE an einer 1570 Patienten umfassenden Gruppe die Unterlegenheit der Penicillin-Arsen-Wismut-Therapie gegenüber der alleinigen Penicillinbehandlung klarstellen. Es bestand in keinem Fall klinisch und serologisch ein Anhalt dafür, daß Arsen und Wismut die Penicillintherapie verbesserten. Auch TELLER, FELKE und KOLMER berichten, daß durch eine Kombination von Penicillin, Salvarsan und Bismogenol im Vergleich zur reinen Penicillinbehandlung keine Beschleunigung der serologischen Sanierung herbeigeführt wird.

Eine andere Kombinationsmöglichkeit ist die von Penicillin und Salvarsan. Nach Angaben LANGERS, DAESCHLEINS und WATER-STRAATS erfolgte durch eine gleichzeitige Injektion von Salvarsan und wasserlöslichem Penicillin bei Zusammentreffen in der Blutbahn eine "Teilinaktivierung des Penicillins", was die Autoren aus einem verzögerten und unregelmäßigen Anstieg der Penicillinblutwerte, die erheblich niedriger als nach gleichen Penicillindosen allein blieben, entnehmen. Bei dem gleichen Versuch mit Depotpenicillin hielt das Absinken des Penicillinblutspiegels solange an, wie das Salvarsan im Blut auf das Penicillin einwirken konnte. Danach stieg der Penicillinblutspiegel rasch wieder an und nahm den üblichen Verlauf. MONCORPS und HEITE weisen darauf hin, daß sich die pharmakologischen Wirkungsbedingungen des Salvarsans in der Kombination mit Penicillin hinsichtlich seiner toxischen Nebenwirkungen, die sich auch tierexperimentell bestätigen ließen, bedeutend verschieben, so daß die Kombinationsbehandlung Penicillin-Arsenobenzol die Gefährlichkeit der üblichen Salvarsanbehandlung übertrifft.

"Über irgendwelche Unverträglichkeitserscheinungen einer Wismut-Penicillin-Kur ist unseres Wissens bisher nie berichtet worden", schreiben MONCORPS und HEITE im Jahre 1950, die auch keinen Anstieg irgendwelcher Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet haben. Das Wismut soll eine Verbesserung der Immunitätsverhältnisse des Kranken bewirken. HEITE stellte jedoch bei der Mischspritze (Procain-Penicillin und Wismutsubsalylyat) nach bereits 30 Minuten eine Verringerung der Penicillinwirkung

fest, so daß MONCORPS und HEITE, HOPF, SEVIN und andere für die Kombination Penicillin-Wismut bei getrennter Applikation eintreten.

Zu erwähnen sind noch die beiden Kombinationspräparate Peniluïn und Bismocillin. SCHMIDT-LA BAUME und THELEN erzielten mit dem Peniluïn (Procain-Penicillin, das mit Hilfe von fettsaurem Wismut in Erdnußöl stabil emulgiert ist; 1 cm³ enthält 250 000 E. Penicillin und 50 mg Wismut) gute Erfolge bei ausgezeichneter Verträglichkeit. Nur die Gruppe der spätbehandelten konnatalen, der Neurolues und der seroresistenten Lues zeigte auch nach Peniluïn die bekannte Resistenz der serologischen Beeinflussung. HELMECZI, MARAMAROSI und FEKETE stellten therapeutische und Laboratoriumsversuche mit Bismocillin an und setzten dabei keine Inkompatibilität zwischen Penicillin und Wismut voraus, vielmehr versprachen sie sich von der Kombination Penicillin und Wismut eine gute Wirkung auf die Höhe und auf die Dauer der Aufrechterhaltung des Blutspiegels. Bismocillin setzt sich wie folgt zusammen: Procain-Penicillin G 1,2 Mill.E., Bismutum subsalicylicum 0,20 g, Aluminiummonostearat 0,15 g, Ol.Helianthi ad 5 cm³. Eine Kur umfaßt fünf Injektionen alle sechs Tage, so daß pro Kur 6 Mill.E. Penicillin und 1 g Bismutum subsalicylicum verabreicht werden. Die Verfasser wollen gute Besserung der Seroreaktionen beobachtet haben.

Eine Kombination von Penicillin und Malaria bei der Behandlung der Neurolues läßt nach MIESCHER keine wesentliche Besserung der Resultate erwarten, obwohl besonders MOORE die Kombination bei schweren Formen von Neurolues wie Tabes, Paralyse, Optikusatrophie und Taubheit der einfachen Penicillinbehandlung vorzieht. Dagegen sprechen sich GRÜTER und EHRHARDT gegen eine zusätzliche Behandlung mit Fieber aus, da sie den Patienten belastet und keine Vorteile bringt. Nach THOMAS ist es "unverantwortlich, einen Patienten der so kostspieligen und gefährlichen Malariatherapie zu unterwerfen, wenn eine viel einfachere, raschere und sicherere Behandlungsmethode", nämlich die mit Penicillin "zur Verfügung steht".

Auch versuchte man, Antibiotika untereinander zu kombinieren. O'LEARY und KIERLAND halten es für möglich, daß zwischen dem oral verabreichten Aureomycin und dem intramuskulär applizierten Penicillin eine synergistische Wirkung erzielt und der Syphilistherapie ein neuer Weg eröffnet werden kann.

IV. Die Penicillintherapie der Frühsyphilis: Lues I

Die Frühluess als "Angelpunkt für die Bekämpfung der vielgestaltigsten und deshalb alle Disziplinen der Medizin betreffenden Krankheit" (SCHÜMANN) erfordert auf Grund der Erfahrung, daß, je früher die Behandlung einsetzt, die Krankheit um so besser beherrscht werden kann, die größte Beachtung. Der Grundsatz, die Frühsyphilis ausreichend spezifisch zu behandeln, wird unterstützt durch die Untersuchungen AMELUNGS und STERNBERGS, die bei Frühsyphilis bereits eindeutige Befunde am Gefäßsystem und am Herzen feststellten, und auch SCHEMBRA weist darauf hin, daß bei einer luischen Infektion wohl immer Schädigungen des Gefäßsystems bereits vor dem Auftreten des Erstlingsexanthems anzunehmen sind. So konnte FERNBACH an einem Drittel seiner Beobachtungen von Frühsyphilis elektrokardiographische Veränderungen am Myokard feststellen. Daher ist nach GÖTZ diejenige Behandlung eines luischen Primäraffekts die sinnvollste, die den Erreger in kürzester Zeit abtötet, das heißt, den Patienten als Infektionsquelle schnellstens ausschaltet, den Organismus durch Nebenwirkungen nicht schädigt und schließlich zur Wiederherstellung der Gesundheit führt.

Das Studium der Literatur lehrt, daß die verschiedenen Autoren nicht nur "völlig unterschiedliche Penicillinmengen geben, ohne dafür exakte Begründungen zu haben" (KEINING), und sie oftmals die Frühluess nicht in Lues I seronegativa und Lues I/II aufgliedern, sondern daß sie die Lues der Frühperiode therapeutisch gesehen als einen geschlossenen Krankheitskomplex, in den sie häufig das Erstlingsexanthem der Lues II miteinbezie-

hen, betrachten. Leider fehlen bisweilen auch Angaben über die Länge der Nachbeobachtung und über die erzielten Erfolgsquoten - Heilungserfolge wurden selten titrimetrisch ermittelt -, so daß insgesamt gesehen die im folgenden von den genannten Autoren gemachten Konzessionen nicht zu umgehen sind, um zu einer vergleichenden Bewertung zu gelangen.

Wenn nicht besonders hervorgehoben, so handelt es sich bei dem applizierten Penicillin um das PAM, das i.m. injiziert wird.

CUTLER, OLANSKY und PRICE fanden, daß bei einer seronegativen Lues I schon 300 000 E. PAM, also die übliche Dosierung bei der Gonorrhoe, ausreichen. Als Wirkungsoptimum bei der seropositiven Lues I erachteten diese Autoren 2,4 Mill.E. Penicillin für angemessen und erzielten mit einer Dosissteigerung keine besseren Ergebnisse als 87,3 %. JOULIA behandelte seine Lues I-Patienten mit 3mal 600 000 E. an drei aufeinanderfolgenden Tagen, also mit insgesamt 1,2 Mill.E. Penicillin. Eine Nachbeobachtung nach 4 bis 5 Jahren ergab, daß von 12 Patienten mit einer Lues I seronegativa 10 negativ blieben, während 2 eine positive Schwankung zeigten. Bei 32 seropositiven Primärfällen wurden die Seroreaktionen nach 2 bis 3 Monaten negativ. Auch BUSCHEMEYER, LOVE-MAN und ZAUGG empfehlen zur Behandlung der Frühsyphilis 1,2 Mill.E. Penicillin, die sie mit 4 Injektionen von je 300 000 E. Penicillin in vierwöchentlichen Intervallen verabreichen. Diese verhältnismäßig kleinen Penicillinmengen erbrachten - 85 % der Kranken sind länger als 6 Monate nachbeobachtet worden - 94,7 % Heilung; ein Rezidiv trat in 5,3 % der Fälle auf. Die Verfasser betonen jedoch, daß diese Dosis keinen Anspruch auf Gültigkeit als allgemein ausreichende Behandlungsmethode der Frühluës erhebe. PARKHURST, WEINSTEIN und RODRIQUEZ sowie SCHÜMANN behandeln die Lues I mit 2 bis 4 Mill.E. Penicillin, und zwar in Einzeldosen von 1,2 Mill.E. alle zwei bis drei Tage, oder 600 000 bis 800 000 E. Penicillin täglich. KOLMER geht die Lues I mit 3,6 Mill.E. Penicillin (einmalig 1,2 Mill., dann jeden 2. bis 3. Tag 600 000 E.) an. SHAFER, USILTON und PRICE sowie CURTIS und Mitarbeiter applizieren insgesamt 4,8 Mill.E. Penicillin und beginnen mit einer Einzeldosis von 2,4 Mill.E. Die beiden letzteren setzten die Behandlung mit

viermal 600 000 E. in Abständen von je vier Tagen fort, während die ersteren je 1,2 Mill.E. Penicillin in drei- bis vierwöchigen Intervallen geben. HASSELMANN injiziert bei der Behandlung der Lues I täglich zweimal je 250 000 E. bis zur Gesamtdosis von 5 Mill.E. Penicillin, die in etwa 10 Tagen erreicht wird. Klinische Rückfälle wurden nicht beobachtet.

Indessen zeichnet sich mehr und mehr die Tendenz ab, die Gesamtmenge des Penicillins beträchtlich zu erhöhen. So gibt SCHIRDUAN folgenden Behandlungsplan an: während einer Behandlungsdauer von 10 Tagen verabreicht er in zehn Einzelinjektionen von 600 000 E. mit 24-stündigen Intervallen eine Gesamtdosis von 6 Mill.E. Penicillin. "Amerikanischen Berichten entsprechend" beschränkte sich FELKE auf eine Kur von 10 bis 12 Tagen, in denen er 6 Injektionen zu je einer Million E. Penicillin alle 24 Stunden gibt. Erfolgsquoten sind auch hier wie bei den letzten Arbeiten nicht zu entnehmen. Den gleichen Behandlungsplan verfolgt STREMPER. THOMAS vertritt die Meinung, daß man auf Grund der länger anhaltenden Wirkung der Depotpenicilline mit ihnen auch zu weniger Einzelinjektionen übergehen kann und schlägt vor, 600 000 bis 1,2 Mill.E. Penicillin zwei- bis dreimal wöchentlich durch zwei bis drei Wochen hindurch zu injizieren. MOORE empfiehlt 600 000 E. jeden zweiten Tag bis zu einer Gesamtdosis von 6 bis 7,2 Mill.E. Penicillin zu verabfolgen. Mit diesem Vorgehen erzielte MOORE nach dreijähriger Beobachtungszeit bei seronegativer Primärlues etwa 95 %, bei seropositiver Primärlues etwa 80 % Heilungen. Die Versager verteilten sich zur Hälfte auf klinische und serologische. Während man in den USA selten über eine Totaldosis von 6 Mill.E. Penicillin innerhalb 10 bis 14 Tagen hinausgeht, ist man in Europa geneigt, größere Totaldosen über längere Zeit zu geben (TELLER und POHL). KEINING steigerte seine Gesamtdosen von 4,8 auf 8 bis 10 Mill.E. Penicillin. Da nach LANGER und KRÜGER die optimale Konzentration im Blut mit 9 bis 12 Mill.E. erreicht wird, gibt er täglich 300 000 E. oder jeden vierten Tag 1,2 Mill.E. Penicillin 30 bis 40 Tage lang. TELLER und POHL sowie SCOTT verabfolgen ebenfalls 12 Mill.E. Penicillin in 4 bis 6 Wochen. Nachdem seit Anfang 1950 die Depotpenicilline in "genügender Menge und Quali-

tät" zur Verfügung standen, entschloß sich DÖLLKEN, trotz der ihm wohlbekannten, aus den USA mitgeteilten guten Erfolge nach Gaben von 1,2 oder 2,4 bis höchstens 6 Mill.E., aus Sicherheitsgründen einheitlich für alle Fälle eine Gesamtdosis von 6 Mill.E., zweimal 1,2 Mill.E. Penicillin wöchentlich während einer Behandlungsdauer von 15 Tagen zu verabreichen. Danach wurden von den Lues I-Patienten, zu denen Lues II-Patienten im gleichen Verhältnis gerechnet wurden, ein Patient bereits nach einer Gabe von 3,6, zwei andere nach einer von 4,8 Mill.E. Penicillin serologisch negativ. Die übrigen Luiker waren im allgemeinen nach 2, spätestens jedoch nach 6 Monaten seronegativ. Auch bei einer Serum- und Liquorkontrolle nach 2 Jahren zeigte sich kein Therapieversager. Wenn sich DÖLLKEN trotzdem zu einer Erhöhung der Kurdosz zunächst auf 9,6 Mill.E. und später sogar auf 12 Mill.E. Penicillin, die er ab 1952 "von vornherein" als Kurmaß verabreichte, entschloß, so ist darin offensichtlich das Streben nach einer "Einheitskur" im Sinne des aus der Salvarsanära übernommenen Einheitskurmaßes zu erblicken. DÖLLKEN erachtete diese Dosiserhöhung für notwendig, da die Fälle mit Lues II, ferner die mit einem klinischen und serologischen und die mit einem serologischen Rezidiv übernommenen Patienten Versagerquoten bei einer Dosis von 6 beziehungsweise 9,6 Mill.E. Penicillin aufwiesen, die durch zwei Kuren bei einem Kurmaß von oben angegebener Erhöhung der Dosis saniert werden konnten. Damit verlängerte sich die Behandlungszeit der Lues I von 15 Tagen auf 5 Wochen.

Die Penicillintherapie der Frühsyphilis: Lues II

Nach allgemeiner Ansicht tritt Seronegativität um so später ein, je weiter der Infektionstermin zurückliegt, auf der anderen Seite vermag nach FELKE das Penicillin im Gegensatz zur früheren Arsen-Wismut-Behandlung die Möglichkeit einer "sterilisatio magna" bis weit in das seropositive Stadium zu verschieben, was im folgenden bei der Lues II erörtert werden soll.

So mußte JOULIA von 64 Lues II-Patienten, die nach einer

Behandlung mit einer Gesamtdosis von nur 1,2 Mill.E. Penicillin im Durchschnitt nach 6 bis 12 Monaten seronegativ geworden waren, lediglich bei 7 Patienten die Kur wiederholen. Diese sieben Patienten gliedern sich in zwei mit einer Reinfektion, was wiederum für eine Heilung nach der ersten Kur spricht, und fünf mit einem klinischen Rezidiv auf. Ein klinisches Rezidiv wurde nach Negativwerden des Serums nicht mehr beobachtet. KOLMER empfiehlt 3,6 Mill.E., FELKE die Gesamtdosis von 6 Mill.E. Penicillin, die er in sechs Injektionen zu je einer Million E. Penicillin alle 48 Stunden verabreicht. Nach CUTLER, OLANSKY und PRICE sank der Prozentsatz an Versagern von 50 % nach Behandlung mit 600 000 E. auf 7 % nach Behandlung mit 9,6 Mill.E. Penicillin. HAENSCH behandelt die Lues II mit einer Kur von 9 bis 12 Mill.E., die er mit täglichen Injektionen von 400 000 E. Penicillin durchführt. Dabei zeigten nach einem halben Jahr nach Beendigung der Penicillinbehandlung 75 bis 80 % seiner Lues II-Patienten negative Seroreaktionen, und nach einer Wartezeit von drei Jahren verbesserte sich dieses Ergebnis auf 95 %. LANGER und KRÜGER, die in einer Kur 9 bis 12 Mill.E. Penicillin "hintereinander" geben, sahen bei den Patienten mit einem Erstlingsexanthem "kaum einen Fall, der nach der Penicillinbehandlung klinisch rezidiert wäre, auch sind Serorezidive bei den verschiedenen Kontrollen nur in ganz geringem Ausmaß in Erscheinung getreten." Die Untersuchungen dieser Autoren ergaben, daß nach drei Jahren von 210 Patienten 202 (= 96,2 %) in allen serologischen Reaktionen negativ reagierten. Bei 6 (= 2,9 %) der Patienten waren die serologischen Titer abgefallen, und nur 2 Patienten (= 0,9 %) verhielten sich unverändert positiv. Die klinische Abheilung trat im allgemeinen in der ersten Hälfte der Kur ein. Bei 19 Lues II-Patienten erzielte DÖLLKEN nach einer Kur von 6 Mill.E. Penicillin, die er in zweimal 1,2 Mill.E. wöchentlich gegebenen Injektionen applizierte, 15 Erfolge und 4 Mißerfolge, wobei er als Behandlungserfolg nur die Patienten wertet, bei denen völlige Seronegativität in Komplementbindungs- und Flockungsreaktionen erreicht wurde und über zwei Jahre erhalten blieb. Zu einer serologischen Sanierung kam es frühestens nach 2, im allgemeinen nach 6 bis 7, vereinzelt auch erst nach 12 Monaten.

Von diesen 4 Mißerfolgen konnten 3 nach einer weiteren Gabe von 9,6 Mill.E. Penicillin saniert werden, der nunmehr verbleibende Fall nach einer weiteren Kur von 9,6 Mill.E. Penicillin. Der Zwischenraum zwischen den Kuren betrug "höchstens" 4 bis 5 Wochen. Auf Grund der Beobachtung, Versagerfälle durch eine zweite beziehungsweise eine dritte Kur zu sanieren, verabreicht DÖLLKEN bei Lues II zwei Kuren von je 12 Mill.E. Penicillin. Aus DÖLLKENs Bericht über vierjährige Erfahrungen mit der alleinigen Penicillintherapie sei folgendes wörtlich zitiert: "Die Behauptung dürfte nicht unberechtigt sein, daß es mit andersartiger Therapie kaum möglich sein dürfte, bei der Frühlyues gleiche oder bessere Erfolge zu erzielen. Bedeutungsvoll dürfte weiterhin sein, daß sich die Behandlungsdauer auf höchstens 15 Wochen erstreckt." (Bei der Lues II zwei Kuren zu je 5 Wochen mit dazwischenliegender Pause von 4 bis 5 Wochen.) "Des weiteren entfallen bei alleiniger Penicillinbehandlung die Gefahren schwerwiegender Unverträglichkeiten, die unbestritten sowohl für Arsen (auch Spirotrypan) als auch Wismut in durchaus nicht seltenen Fällen zu befürchten sind."

Die Penicillintherapie der Lues latens

Wie es nach LINDEMAYR zur Beurteilung der Prognose der sekundären Lues wichtig ist, zwischen erstem Exanthem und Rezidivexanthemen zu unterscheiden, so gilt dies nach HAGERMAN auch für die der Lues latens. Wenn auch die Therapieerfolge mit Penicillin bei der latenten Syphilis besser sind als die mit den Behandlungsmethoden der Vorpenicillinära, so bleiben die Ergebnisse doch hinter denen der Frühsyphilis erheblich zurück. Deshalb muß man sich, von Ausnahmefällen abgesehen, damit begnügen, das Ziel der Penicillinbehandlung der Lues latens - besonders bei Lues latens-Patienten, bei denen der Infektionstermin zu Beginn der Behandlung mehr als zwei Jahre zurückliegt (HAGERMAN) - im allgemeinen nicht im Erreichen einer biologischen Heilung zu sehen, sondern in einer "symptomatischen Gesundheit" (STREMPER),

also in einer bindegewebigen Abheilung und in einer Verhinderung der Entwicklung neuer Krankheitsherde. STREMPER folgt hieraus, da Seronegativität im allgemeinen doch nicht eintritt, daß es keiner so intensiven Behandlung wie bei Frühsyphilis bedarf und empfiehlt wie THOMAS in etwa 15 Tagen 6 bis 9 Mill.E. Penicillin, ausnahmsweise auch mehr, zu verabreichen. LANGER und KRÜGER behandeln die frühlatente Lues, zu der sie im Gegensatz zu HAGERMAN die Patienten zählen, deren Infektion sogar bis zu vier Jahren zurückliegt, mit 10 bis 12 Mill.E. Penicillin. Eine Nachbeobachtung nach drei Jahren, bei der von anfangs 104 behandelten Patienten nur noch 88 erfaßt werden konnten, ergab: 63,2 % waren völlig negativ geworden, 28,9 % waren serologisch abgefallen und nur 7,9 % waren unverändert positiv geblieben. DÖLLKEN, dem für die Annahme eines therapeutischen Erfolges bei der Früh- und Spätlatenz das Postulat der kompletten Seronegativität als unerläßlich erscheint, hält die serologische Sanierung der frühlatenten Syphilis mit zwei Penicillinkuren zu je 12 Mill.E. Penicillin mit vier- bis fünfwöchiger Pause für möglich, erwartet jedoch nicht eine wirkliche serologische Besserung für die Spätlatenz, auch nicht durch weitere Penicillinkuren. HAENSCH, der schlechthin von Lues latens ohne Unterteilung in Früh- und Spätlatenz spricht, unterzog seine Lues latens-Patienten zunächst einer Behandlung von 6 Mill.E. Penicillin. Da er den Eindruck hatte, daß diese Menge nicht ausreiche, wurden innerhalb eines halben Jahres 9 Mill.E. Penicillin nachgegeben, so daß fast alle diese Patienten eine Gesamtmenge von 15 Mill.E. erhielten. Von den von anfangs 12 verbliebenen, über drei Jahre nachbeobachteten acht Patienten zeigten drei serologisch abgefallene Titer und fünf negative Reaktionen. Rezidive oder Organmanifestationen wurden nicht beobachtet.

PARKHURST, WEINSTEIN und RODRIQUEZ gehen die Lues latens mit 6 bis 10 Mill.E. in Einzeldosen von 1,2 Mill.E. alle zwei bis drei Tage, oder 600 000 bis 800 000 E. Penicillin täglich, an. Eine andere Verteilung der Gesamtdosis wendet REIN an, der am ersten Tag 2,4 Mill.E. auf einmal und dann an sechs aufeinanderfolgenden Tagen je 600 000 E., also insgesamt 6 Mill.E. Penicillin oder zweimal wöchentlich je 600 000 E. drei Wochen

lang gibt. Bei einer eventuellen Notwendigkeit, die Kur zu wiederholen, wird eine Verdoppelung der Gesamtdosis empfohlen. KOLMER behandelt die latente Syphilis mit 9 Mill.E. Penicillin.

Als "serologisch nicht saniert" bezeichnet DÖLLKEN Patienten, bei denen eine spezifische Behandlung bereits stattgefunden hat, ohne daß Seronegativität erreicht worden wäre. Dabei kann die angewandte Therapie unzureichend, verzettelt oder unverträglich gewesen sein. Nach DÖLLKEN stellte sich dauernde Seronegativität nach Behandlung mit Penicillin um so schneller ein, je intensiver die Vorbehandlung und damit meistens übereinstimmend die serologische Beeinflussung gewesen waren. Von 26 Patienten wurden bei 16 je 6 Mill.E., bei 5 je 9,6 Mill.E., bei 2 je zweimal 9,6 Mill.E. und bei 3 je zweimal 12 Mill.E. Penicillin verabreicht. 10 Patienten wurden serologisch negativ, 11 zeigten abgefallene Seroreaktionen, hingegen blieben 5 praktisch unbeeinflusst. Obwohl die Ergebnisse dieser Behandlung einwandfrei günstiger als bei der vorher besprochenen Lues latens lagen, ließen die "serologisch nicht sanierten" Spätfälle keine nennenswerte serologische Beeinflussung erkennen. DÖLLKEN betont, daß eine längere Nachbeobachtung die Erfolge noch erhöhen dürfte. Auch HAENSCH erfaßte eine Gruppe von serologisch nicht sanierten Patienten, die früher mit 1 bis 6, vorwiegend aber nur mit 1 bis 3 kombinierten Neosalvarsan-Wismut-Kuren vorbehandelt worden waren. Diese 54 Patienten, die zu Beginn der Penicillinbehandlung überwiegend komplett positiv waren, erhielten durchschnittlich 6 Mill.E., einzelne 9 und mehr Millionen E. Penicillin. Nach drei Jahren wiesen 43 Patienten Seronegativität auf, 9 waren teilpositiv, und nur 2 waren serologisch positiv geblieben. Während HOFFMANN den Standpunkt vertritt, daß man eine mit anderen Mitteln stark vorbehandelte, serologisch nicht sanierte Spätlues möglichst in Ruhe lassen soll, um das heilsame Gleichgewicht zwischen harmlos gewordenen Treponemenresten und dem siegreichen Organismus nicht durch das etwa herdmobilisierende Penicillin zu stören, gehen TELLER und POHL bei der Therapie dieser Luesform von der Voraussetzung aus, daß die anhaltende Reaginbildung der Ausdruck eines Trägheitsprinzips sei, das die Beendigung der einmal eingefahrenen Reaginbildung verhindert

und halten daher eine Behandlung mit einer Penicillinkur von 12 Mill.E. für gerechtfertigt.

Die Penicillintherapie der seroresistenten Lues

Bei der seroresistenten Lues, bei der eine zeit- und mengenmäßig ausreichende Behandlung ohne wesentliche Änderung der positiven Seroreaktionen vorausgesetzt wird, unterscheidet HAGERMAN "zwei völlig verschiedene Typen": Seroresistenz bei Luespatienten, deren Behandlung früh erfolgte, und Seroresistenz bei Patienten mit Syphilis, die erst zwei oder mehr Jahre nach der Infektion zur Behandlung gelangten.

Durch frühzeitig einsetzende Behandlung sei ein Großteil der Treponemen eliminiert und so die Immunitätsentwicklung ganz oder teilweise unterbrochen worden. Danach könne der Körper nicht mehr zur Bekämpfung der Infektion beitragen, vielmehr die Behandlung selbst müsse wirksam genug sein, um definitiv die Krankheit auszuheilen. Mißlinge dies und komme es zu einer Seroresistenz, so sei besonders bei steigendem Titer eine erneute energische Behandlung angezeigt. HAGERMAN schlägt hierzu eine oder mehrere dreiwöchige Penicillinkuren vor und fordert beträchtlich über das gewohnte Maß erhöhte Tagesdosen, um für das Penicillin einen höheren Diffusionsdruck zu erreichen, wodurch das Antibiotikum leichter zu schwer zugänglichen Infektionsherden gelangen kann. Daher verabreicht der Autor dreimal täglich 500 000 E. wasserlösliches Penicillin, oft verbunden mit Depotpenicillin. Auch eigene Untersuchungsergebnisse, nach denen "gewisse Patienten zu einer beträchtlich niedrigeren Penicillinkonzentration als der Durchschnitt neigen", veranlaßten ihn, solch hohe Dosen anzuwenden, "wenn dies auch im Normalfall keinen sicheren Vorteil mitsichbringt."

Bei Patienten mit Seroresistenz, deren Behandlung spät einsetzte, ist die Infektion schwerer oder vielleicht nicht mehr "auszurotten". Hier liegt das Hauptziel der Therapie nach HAGER-

MAN in dem Bestreben, die Krankheit inaktiv zu halten, um späteren Komplikationen vorzubeugen. Die Immunität, die sich in den behandlungsfreien Jahren voll entwickelt hat, trage äußerst wirksam dazu bei, die Krankheit niederzuhalten. HAGERMAN zieht ferner in Betracht, daß bei der späten Seroresistenz die Reaginproduktion "immer mehr fixiert" sei, und daß die Seroreaktionen um so langsamer negativ würden, je länger die Luesinfektion bestanden habe. Der Autor folgert hieraus, daß eine Seroresistenz nach spät einsetzender Behandlung "nicht allzu ernst genommen" zu werden brauche. Die bei der seroresistenten Lues früher übliche Behandlungsdauer von sieben Jahren sei seit der Einführung moderner Penicillinpräparate kaum mehr berechtigt, jedoch sollte die Kontrolle über mehrere Dezennien, am besten während der ganzen übrigen Lebensdauer fortgesetzt werden.

Die 10 von DÖLLKEN erwähnten seroresistenten Fälle waren bei nahezu unverändert gebliebenem Blutbefund mit mindestens 5 kombinierten Kuren zuvor ausreichend behandelt. Als eine erfolgversprechende Therapie wählte der Autor 3 und mehr Penicillinuren von je 12 Mill.E. Es gelang ihm aber nicht, die Resultate auch bei nur einem dieser Patienten zu bessern. Eine Kombination von Malaria und Penicillin erachtet DÖLLKEN für ebenso unwirksam. Hingegen berichten MONCORPS, HEITE und EBEL, daß von 50 seroresistenten Luespatienten, bei denen nach 3 bis 5 Salvarsankuren die Seroreaktionen ohne jede Schwankung positiv blieben, erst nach Durchführung "einer oder mehrerer" Penicillinuren mit einer Gesamtmenge von 4 bis 5 Mill.E. wasserlöslichem Penicillin G pro Kur bei 32 % die Seroreaktionen einen "einwandfrei günstigen" Verlauf nahmen, bei 24 % ein zweifelhafter Erfolg und bei 44 % keine Besserung zu verzeichnen waren. STREMPERL empfiehlt, hier weniger nach starren Behandlungsvorschriften, sondern nach klinischen und individuellen Gesichtspunkten vorzugehen.

Die Penicillintherapie der kardiovaskulären Lues

Schon relativ früh hatte man den hohen Wert des Penicillins bei der Therapie der Lues des Zentralnervensystems erkannt. Bereits zu der Zeit, in der man dem Penicillin als Antiluikum noch große Skepsis entgegenbrachte, bezeichnete deshalb GANS die cerebrospinalen Luesformen als "absolute Indikation" für die Penicillinbehandlung. Inzwischen hat sich jedoch das Penicillin auch bei der kardiovaskulären Lues den Platz als das Mittel der Wahl erobert, denn es ist am geeignetsten, die gewebserstörenden Prozesse der metaluischen Krankheitsformen zum Stillstand zu bringen.

Wie schon in dem Abschnitt über die Behandlung der Fröh-syphilis besprochen wurde, soll hier ergänzend die Ansicht LUKOMSKIs erwähnt werden, daß sich häufig schon im Sekundärstadium sowohl klinische als auch anatomische Veränderungen als Beginn einer spezifischen Aortitis, "die im allgemeinen als Späterkrankung gilt", abzeichnen. Die Gehirnarteriitis wird am häufigsten im zweiten und dritten Jahr nach der Infektion festgestellt. Nach FERNBACH entstehen die schweren Aorten- und Herz-erkrankungen meist bei den nicht oder nur ungenügend behandelten Luikern. Wie FODOR hervorhebt, übertrifft die kardiovaskuläre Syphilis an Häufigkeit und an Bedeutung alle Formen der visceralen Lues. Nach SCHEMBRA unterscheidet man in der Symptomatologie der luischen Herzerkrankungen die einfache Aortitis luica von den drei wichtigsten Komplikationen: Aortenaneurysma, Aorteninsuffizienz und Koronarstenose. SCHEMBRA erachtet es für wichtig, die klinischen Untersuchungsergebnisse durch Röntgenuntersuchungen zu ergänzen und hält neben den Aufnahmen Durchleuchtungen in allen Durchmessern für erforderlich. SCHEMBRA, BEERMAN und EDEIKEN weisen bei ihrem Vergleich der Therapie der kardiovaskulären Lues der Vorpenicillinära mit der des Penicillins darauf hin, daß früher vor der Verabreichung antiluischer Kuren "wegen verschiedenartiger Überlegungen und der Sorge um die Überbelastung des Kreislaufes" die Insuffizienzerscheinungen

zu beseitigen waren und ein günstiger Allgemeinzustand erreicht sein mußte, während beim Penicillin selbst bei schwer dekompensierten Kranken trotz gleichzeitiger intensiver Herzbehandlung die Kuren fortgesetzt werden können. Gemäß SCHEMBRA habe sich die Penicillinbehandlung der Herz- und Gefäßlues schon früh fast schlagartig durchgesetzt. Aber auch an parallelen Zügen mit der Behandlungsweise vor der Penicillinära fehle es nicht. Zwar könnten die luischen Infiltrationen beseitigt werden, so daß in den meisten Fällen ein Weiterschreiten des Prozesses verhindert werde, "aber eine völlige Heilung im Sinne einer Restitutio ad integrum wird man wohl nie erreichen können." SCHEMBRA weist wiederholt darauf hin, daß nach ausgiebiger Behandlung die syphilitischen Herz- und Gefäßveränderungen nicht selten ganz wesentlich zurückgingen. Die Funktion bessere sich so erheblich, daß man häufig Beschwerdefreiheit feststellen könne. Selbst wenn das Aneurysma durch die Behandlung bestehen bleibe, erhalte man trotzdem den Eindruck eines Erfolgs, da die Hauptbeschwerden, wie Oppression, Schmerzen und Luftnot über längere Zeit hinaus behoben werden könnten, was für den Kranken schon eine sehr große Erleichterung darstelle. Nach der Ansicht SCHEMBRAS beherrschen die anfänglich vorausgesagten Gefahren von Komplikationen, die auch bei der Penicillinbehandlung nicht zu unterschätzen sind, nicht in dem gefürchteten Ausmaß die Therapie, so daß man nach anfänglich "tastendem Vorgehen" heute "mit ruhigem Gewissen die Behandlung durchgreifender und damit erfolgreicher gestalten" kann. In den meisten Fällen traten bei diesem Vorgehen keinerlei Komplikationen auf, was auch TUCKER und FARMER bestätigen. BEERMAN und EDEIKEN berichten über 50 Kranke mit kardiovaskulärer Syphilis, an die bei einer täglichen Gabe von 600 000 E. eine Gesamtmenge von 9,6 Mill.E. Penicillin verabfolgt wurde. Bei keinem dieser Patienten traten besondere Komplikationen auf, so daß bei keinem die Penicillinkur unterbrochen werden mußte. Die Verfasser betonen ausdrücklich, daß es Kontraindikationen zur Penicillinbehandlung eigentlich nicht gibt. Selbst ein Patient mit akutem Myocardinfarkt und mit Lungenentzündung vertrug die Behandlung. Da nach ihren Erfahrungen unerwünschte Begleiterscheinungen und auch die

JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion nicht ins Gewicht fallen, halten sie eine zusätzliche Behandlung mit Jod und Wismut für überflüssig. Den Einfluß der Therapie auf die serologischen Reaktionen erachten sie für gering, was zum Teil wohl auf die häufige Kombination mit einer Lues des Zentralnervensystems zurückzuführen ist. Zu einer ambulanten Behandlung der kardiovaskulären Syphilis raten sie nur dann, wenn eine Liquoruntersuchung vorausgegangen ist und insbesondere keine paralytischen Zeichen vorliegen. DENNIG beginnt die Penicillintherapie erst nach einer Vorbereitung des Kreislaufes durch Ruhe beziehungsweise Digitalis. Nach anfänglich kleinen und einschleichenden Dosierungen wurden später "ohne Bedenken" täglich 400 000 E. eines Depotpenicillins bis zur Gesamtmenge von 6 bis 10 Mill.E. Penicillin verabreicht. Im Bedarfsfalle wurden nach einigen Wochen oder Monaten weitere Kuren angeschlossen. DENNIG beobachtete keine nennenswerten Zwischenfälle. LANGE macht die schnellere und durchschlagendere Wirkung, sowie die geringere Zahl der notwendigen Behandlungen mit Penicillin gegenüber den früheren chemotherapeutischen Behandlungsmethoden geltend und empfiehlt für gute Erfolge 600 000 E. täglich bis zu einer Gesamtmenge von 6 Mill.E. Penicillin. Auch die Kostenfrage gestaltet sich im Hinblick auf die geringere Zahl der notwendigen Behandlungen günstig. HOFF wendet das Penicillin als ein hochwirksames Heilmittel wegen der Gefahr eines Auftretens von pektangiösen Anfällen und Herzinfarkten allein beim Nachweis nur unerheblicher organischer Wandveränderungen an der Aorta und an den Gefäßen an. Die Penicillinkuren wurden mit Einzelgaben von 1 Mill.E. täglich bis zu einer Gesamtdosis von etwa 12 Mill.E. Penicillin durchgeführt. Im Gegensatz zu HOFF empfiehlt SCHEMBRA, alle organischen Gefäßwandveränderungen auf luischer Grundlage einer Penicillinbehandlung zu unterziehen. Nach der Ansicht des Verfassers ist es besser, HOFFs hohe Penicillingaben (1 Mill.E. täglich) zu halbieren, da man dann auch bei stärker fortgeschrittenen Wandveränderungen keine Mißerfolge erziele. Die Weiterentwicklung des Prozesses werde durch Penicillin verhindert, und durch die fibröse Umwandlung könne die Möglichkeit einer Stromregulierung durchaus angenommen werden. SCHEMBRA behandelte seine Patienten

mit einfacher und komplizierter Aortitis ambulant, ohne daß sich jemals irgendwelche Komplikationen einstellten. Auf Grund der letztgenannten Erkenntnisse verzichtete der Autor auf jede einleitende Vorbehandlung mit Jod oder Wismut. Die Gesamtmenge einer Kur soll sich zwischen 6 bis 10 Mill.E. Penicillin bewegen, die Tagesdosis zwischen 400 000 bis 500 000 E. Die Wiederholung einer Kur machte er von den subjektiven und objektiven Herzerscheinungen abhängig. Trotz eindeutiger therapeutischer Erfolge wurde die WaR auch nach Penicillin in den meisten Fällen nicht negativ. Die Möglichkeit, daß die WaR noch nach Jahren negativ werden könnte, schließt SCHEMBRA nicht aus. Relativ hohe Dosen bei der kardiovaskulären Lues applizierte BRUETSCH. Vom ersten Behandlungstage an verabreichte er täglich 400 000 bis 600 000 E. bis insgesamt 25 Mill.E. Penicillin, ohne störende Zwischenfälle beobachtet zu haben. Einen Beginn mit sehr kleinen Dosen von 8000 E. täglich empfehlen JOHNSON und SHAPIRO, die dann später die Behandlung auf 4 Mill.E. pro Tag steigern. BORY berichtet, daß die französische Schule eine vorbereitende und ergänzende interne Herztherapie für die kardiovaskuläre Syphilis, speziell Aortenlues, befürworte, während die Amerikaner selbst bei Dekompensation mit Penicillin allein überraschende Erfolge erzielten. FEILLARD und BROUSTET begnügten sich bei der Behandlung der Aortenlues anfangs mit 3 bis 9 Mill.E., bevorzugen jetzt jedoch 19 bis 20 Mill.E. Penicillin. Soweit erforderlich, wurden zusätzliche Herzmittel angewandt. Bei dieser Therapie traten leichte Fieberreaktionen zwischen dem 1. und 3. Tag auf. KOLMER verabreicht bei der kardiovaskulären Lues 21 Mill.E. Penicillin und benutzt zweimal 300 000 E. als einschleichende Gaben.

Die Penicillintherapie der luischen Meningitis und der Neurolues

Die Überlegenheit des Penicillins gegenüber den früheren Behandlungsmethoden läßt sich eindrucksvoll auch an der Therapie neuroluischer Krankheitsprozesse, bei denen akutentzündliche Erscheinungen überwiegen, insbesondere also bei den meningitischen Formen, demonstrieren (GRÜTER und EHRHARDT). An autoptischen Fällen von Neurolues konnten GAMMON und Mitarbeiter die klinische Diagnose allein durch die degenerativen Veränderungen bestätigen, da nach der Penicillinbehandlung nur geringe entzündliche Reaktionen nachzuweisen waren. Auch der Penicillinbehandlung der Neurolues sonst kritisch gegenüberstehende Autoren wie JECH, WEINGARTEN, BENNET und ROSSI bestätigen diese Beobachtungen. HAHN und Mitarbeiter bezeichnen das Penicillin als Therapeutikum luischer Meningitiden sogar als das "Mittel der Wahl". GRÜTER und EHRHARDT behaupten, es sei ihnen keine Veröffentlichung bekannt, die dem Penicillin eine wesentliche Rolle in der modernen Behandlung der Meningitis syphilitica abspräche. Bei zunehmender Beteiligung der Gefäße am Krankheitsprozeß gaben BENNET und LÜTHY ungenügende Effekte an, zumindestens aber würde die Wirkung des Mittels eine Verzögerung erleiden (EPSTEIN und KEY). Dagegen unsicher und nicht selten ungenügend ist der Penicillineffekt bei gummöser Meningitis. Besonders bei den meningitischen Luesformen ist in der Regel der Patient bald nach Behandlungsbeginn frei von subjektiven Beschwerden. Der Liquor ist von Ausnahmen abgesehen schneller als in der Vorpenicillinära saniert (GRÜTER und EHRHARDT).

Da generell alle Neurosyphilisfälle ohne eine Differenzierung nach diagnostischen Gesichtspunkten einer einheitlichen Therapie unterworfen werden, soll die Dosierung nach der Abhandlung der Neurolues im allgemeinen besprochen werden. .

DATTNER hingegen wertete die Ergebnisse von 500 Patienten, die er nur mit Penicillin behandelte, mit "akuter Neurolues" gesondert aus. Er verabreichte ihnen in 3 bis 4 Kuren total 6 bis 30 Mill.E. Penicillin, wobei nur zwei Patienten als Ver-

sager zu werten sind. KOLMER empfiehlt zur Behandlung luischer Meningitis 9 Mill.E. Penicillin.

Das Für und Wider in der Diskussion, ob alleinige Penicillinbehandlung oder kombinierte Therapie, ist auch bei der Neuro-lues noch im Gange, wenn sich auch inzwischen die meisten Autoren für erstere entschieden haben; diejenigen, die eine Kombination von Penicillin mit Malaria oder eine Kombination von Penicillin mit Schwermetallen und Malaria befürworten, wollen diese jedoch fast ohne Ausnahme nur bei schweren neuroluischen Spätformen angewandt wissen. So erzielte BROWN bei schwerer progressiver Paralyse die besten Ergebnisse mit kombinierter Penicillin-Malaria-Therapie und erachtet die Penicillin-Schwermetall-Behandlung oder Penicillin-Malaria-Schwermetall-Behandlung für ungünstiger. Nach seinem Ermessen stellen die alleinige Penicillinbehandlung und die kombinierte Malaria-Schwermetall-Therapie die "schlechteste Therapie" dar. Während GUMPESBERGER bei liquorpositiver Neurolues ohne schwere Ausfallserscheinungen allein mit Penicillin behandelt, fordert er bei solcher mit schweren Ausfallserscheinungen zur Penicillinbehandlung eine zusätzliche Fiebertherapie. Auch HORANYI erlebte bei der progressiven Paralyse verbesserte Resultate nach einer Penicillin-Fieber-Behandlung, seine Neuroluespatienten behandelte er mit Penicillin allein. MOORE empfiehlt dann eine Penicillin-Fieber-Kur, wenn die Zell- und Eiweißwerte hochbleiben oder sich weiter verschlechtern und wenn schwere Formen der Neurolues, wie Tabes, Paralyse, Optikusatrophie und Taubheit vorliegen. Nach MITZE ist die Malaria-Penicillin-Therapie auch bei der Lues cerebrospinalis der reinen Penicillinbehandlung überlegen. Auf die reine Penicillinbehandlung sprechen Pleozytose und Eiweißvermehrung an, was nach MIESCHER als Beweis für den Stillstand der spezifischen Entzündungsvorgänge anzusehen ist, während die Komplementbindungsreaktionen im Liquor und Serum sowie die Kolloidkurven nur in einzelnen Fällen ansprachen. Der gute therapeutische Effekt einer Penicillin-Malaria-Behandlung auf die Lues cerebrospinalis beruht nach MITZE auf der Aktivierung der Antikörperbildung und einer plötzlichen "Umstimmung" des Organismus, auch sei es als erwiesen anzusehen, daß der Penicillin-

spiegel im Liquor nach einer Malariakur ansteigt. Daß nach Penicillingaben zwar eine deutliche Verminderung der pathologisch vermehrten Zellzahlen und der erhöhten Eiweißwerte eintritt, die Blutreaktionen jedoch nur in einem geringen Prozentsatz negativ werden, bestätigen auch MITZE, DAMMAN und SCHMIDT, ODENBACH und FROMM. LEAVITT fand nur bei 8 von 171 Neuroluespatienten eine Serumsanierung nach einer Penicillinbehandlung.

MIESCHER und BRENN vertreten die Ansicht, daß die Wirksamkeit des Penicillins der einer Malaria-Behandlung kaum nachstehe und betonen die gute Verträglichkeit des Antibiotikums. Reaktionen von allergischem Charakter seien in keinem Falle aufgetreten. Aus der Überlegung heraus, daß eine Fortsetzung der Behandlung immer größere Vorteile bietet als eine Unterbrechung, verabfolgen sie Penicillin beim Auftreten einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion, mit der besonders bei der progressiven Paralyse zu rechnen ist, weiter. Eine zusätzliche Salvarsan-Wismut-Behandlung lehnen sie ab, da sie keinerlei Vorteile biete. INGRAHAM, STOKES und GAMMON halten das Penicillin für mindestens ebenso wirksam wie die früheren Methoden, einschließlich der Fieber- und Arsen-Schwermetall-Behandlung. Nach NIKOLOWSKI liegen die Versagerzahlen nach der Verabfolgung von Penicillin oder der mit Schwermetallen kombinierten Malariakur etwa gleich hoch. Obgleich das Penicillin die Entwicklung einer Impfmalaria nicht stört, können offenbar auch durch die Kombination von Penicillin und Malaria keine besseren Erfolge erzielt werden. Im günstigsten Falle ist mit 10 % Fehlschlägen zu rechnen. Auch liegt eine Mitteilung von CURTIS über ein Krankengut von 380 Patienten vor, nach der die mit Fieber kombinierte ebenso wie die ausschließliche Penicillintherapie eine Versagerziffer von 6 % aufweist. Mit MEYER, der bei 3/4 seiner Neuroluespatienten bei alleiniger Penicillinbehandlung nach dreijähriger Beobachtung sogar eine vollständige Liquorsanierung feststellte, sind SPILLER, STEWART, ASEL, JONES, LEAVELL und THOMSEN der Ansicht, auf eine Malaria-Behandlung ganz zu verzichten, da die Kombination von Malaria und Penicillin keine größeren Vorteile bietet. ROSE und SOLOMON vertreten die Meinung, daß Penicillin allein das klinische Bild günstiger beeinflusse, die kombinierte Behandlung dagegen den

Liquor schneller saniere. GLAUBITZ berichtet über 92 Patienten mit luischen Erkrankungen des ZNS, die er entweder nur mit Penicillin (8 bis 10 Mill.E. Penicillin in 14 Tagen) oder mit Penicillin und Fieber (10 Zacken über 39° C nach Malaria oder Pyri-fer) behandelt hatte. Die nach einer durchschnittlichen Kontrollzeit von 14 Monaten gewonnenen Ergebnisse zeigten einmal eine Parallelität zwischen dem klinischen Verlauf und den Liquorveränderungen und, worauf GLAUBITZ besonders hinweist, eine "absolute Gleichwertigkeit" der alleinigen Penicillinbehandlung gegenüber der kombinierten Penicillinfieberbehandlung. Dieser Autor fügt noch hinzu, daß bei gleichen Erfolgen die einfachere Therapie als die überlegenere zu betrachten ist. Um mit GUMPES-BERGER, DAMMAN und SCHMIDT zu sprechen, ist als weiterer Punkt zugunsten des Penicillins neben der einfacheren Anwendung und dem sehr viel selteneren Auftreten von Komplikationen der sozial-medizinische Faktor in Rechnung zu setzen, denn bei Verabfolgung von Penicillin ist der Krankenhausaufenthalt wesentlich kürzer. Auch KEINING gibt bei der Behandlung der Neurolues dem Penicillin gegenüber der Impfmalaria den Vorzug. Er führt an, daß eine Förderung des Sehnervenerfalles, wie sie nach Salvarsan und Wismut beobachtet werden kann, von amerikanischen Autoren bei Penicillin bestritten wird. Auch liegt eine Mitteilung von BURCKHARDT vor, aus der ich folgendes wörtlich zitiere: "Ich habe eine Reihe von Patienten gesehen, deren Neurolues trotz Malariakur und kombinierter Wismutbehandlung langsam weiter-schritt und erst durch Penicillinkuren zum Stillstand kam, wo-bei der Liquor cerebrospinalis sich erst bei der Penicillinkur vollständig normalisierte. Ich habe deshalb bei allen meinen Patienten mit Neurolues, die ich aufbieten konnte, noch eine Penicillinkur durchgeführt." Zum Schluß dieser Betrachtungen sei THOMAS erwähnt, der bereits 1951 die Erfahrung gemacht hatte, daß sich "die Penicillinbehandlung der Neurosyphilis in allen ihren Formen der Malariatherapie als ebenbürtig erwiesen hat."

Die optimale Dosierung wird auch bei den neuroluischen Prozessen sehr unterschiedlich gehandhabt und schwankt in recht weiten Grenzen. Auf Grund der geringen toxischen und insbesonde-re neurotoxischen Wirkung des Penicillins kommt, wie GRÜTER und

EHRHARDT hervorheben, nur der unteren Dosierungsbegrenzung wesentliche Bedeutung zu. Nach GAMMON und Mitarbeitern, BURCKHARDT, MIESCHER sowie GRÜTER und EHRHARDT ist man sich heute weitgehend darüber einig, daß die anfänglich für ausreichend erachteten Gesamtdosen von 4 bis 6 Mill.E. Penicillin zu niedrig sind. So fordern DATNER und Mitarbeiter wenigstens 6 Mill.E. Penicillin, geben aber selbst meist 9 Mill.E. und mehr. Letztere Gesamtmenge wird bei einer Tagesdosis von 600 000 E. Penicillin über 15 Tage verteilt oder auch jeden zweiten Tag, dafür aber innerhalb 30 Tagen verabfolgt. GUMPESBERGER verabreicht bei liquorpositiver Neurolyse "ohne schwere Ausfallserscheinungen" innerhalb eines Zeitraumes von zehn Tagen 6 Mill.E. Penicillin, was sich in der Mehrzahl der Fälle für ausreichend erweist. Bei Nichtansprechen auf diese Dosis - meist nur bei Vorliegen von Liquorresistenz - führt der Autor eine zweite Kur von 9 bis 12 Mill.E. Penicillin durch. So wurde von 45 Likören, von denen 32 nur eine Kur erhielten, bei 28 Patienten der Liquor saniert und bei 8 Patienten der Liquor weitgehend gebessert. GLAUBITZ empfiehlt 8 bis 10, WEINGARTEN 8 bis 15, FORD und Mitarbeiter 9 bis 10, SCHEID und ebenso VERJAAL 10 Mill.E. Penicillin. Auch NIKOLOWSKI setzt hohe Dosen für einen Erfolg voraus und fordert, daß keinesfalls weniger als 6 Mill.E. Penicillin verabfolgt werden dürfen. Günstiger ist es nach seiner Ansicht, die Behandlung mit 10 bis 20 Mill.E. Penicillin durchzuführen. Der Gefahr der Aktivierung (prä-)paralytischer Zustände wegen erachtet es der Autor für wichtig, mit einschleichenden Dosen zu beginnen. GAMMON und Mitarbeiter verabreichten zuerst 2,4 Mill.E., dann teilte man diese Dosis in zwei Einzelgaben von 1,2 Mill.E. Penicillin auf, um die Behandlungsdauer zu verlängern. Sie erhöhten die Gesamtmenge auf 4,8 Mill.E. Penicillin. Als sich auch diese Behandlungsmethode als unzureichend erwies, wiederholte man die Gesamtdosis von 4,8 Mill.E. Penicillin mehrfach. In einer Arbeit von STOKES und Mitarbeitern wird eine Kur von 9,6 Mill.E. mit täglichen Einzelinjektionen, auf eine Dauer von 10 bis 15 Tagen verteilt, empfohlen. MOORE, der im Gegensatz zu THOMAS, nach dem das Penicillin auch durch das Blut zum ZNS gelangt, das Penicillin nur auf dem Wege über den Liquor an neurologische Prozesse

gelangen lassen will, fordert hohe Dosen des Antibiotikums, das er in wäßriger Form der Depotform vorzieht, damit es im Nervengewebe wirksam werden kann. So appliziert MOORE innerhalb von 10 bis 15 Tagen bis zu 20 Mill.E. wäßrigen Penicillins. THOMAS dagegen teilt mit, daß er nach täglichen Gaben von 600 000 E. PAM während 15 Tagen - Gesamtmenge 9 Mill.E. - bei der Neurolues weit bessere Ergebnisse erzielt habe als mit 150 Injektionen wäßrigen Penicillins, das jede 3. Stunde verabfolgt wurde. Um den Behandlungserfolg zu sichern, sind nach GRÜTER und EHRHARDT wenigstens 9 bis 10 Mill.E. Penicillin erforderlich. Nach MARTINSCANELAS liegt die optimale Dosierung des Penicillins bei 10 bis 15, nach ODENBACH bei 12 und nach VONKENNEL bei 15 Mill.E.; BURCKHARDT fordert noch höhere Dosen. Er verabreicht 2 bis 3 Kuren von je 9 bis 15 Mill.E., gibt also insgesamt 18 bis 45 Mill.E. Penicillin. MIESCHER und BRENN setzen ihr Kurmaß durchschnittlich auf 14,4 Mill.E. fest und applizieren über einen Zeitraum von 8 Wochen dreimal wöchentlich 0,6 Mill.E. Penicillin, KOLMER empfiehlt für die Tabes dorsalis 18 und für die Paralyse und Taboparalyse 24 Mill.E. Penicillin.

Die Verabreichung einer Tagesdosis von 600 000 E. Penicillin scheint am weitesten verbreitet zu sein (MOORE, DATNER, THOMAS, MIESCHER und BRENN, GLAUBITZ, VONKENNEL, WEINGARTEN, GRÜTER und EHRHARDT u.a.). Nur wenige Autoren weichen davon ab. So verabfolgen STUDNICIN täglich 320 000, ODENBACH 800 000 bis zu 3 Mill.E. Penicillin. Neben den klinischen und serologischen Erfolgen ist die Besserung der subjektiven Beschwerden nach der Penicillinbehandlung nicht weniger beachtenswert. Nach DAMMON und SCHMIDT berichteten alle Patienten ausnahmslos - Tabiker eingeschlossen - daß sich der Allgemeinzustand wesentlich gebessert habe, und die Mehrzahl gab eine erhebliche Verringerung des Beschwerdenkomplexes an. Die Patienten fühlten sich leistungsfähiger und arbeitsfreudiger.

Die Penicillintherapie der Lues in der Gravidität und bei der Lues connata

Auch bei der Therapie der luischen Schwangeren und der Lues connata berichten die meisten Autoren über die Wirkungsweise der alleinigen Penicillinbehandlung an Hand einer meist sehr großen Zahl von Patienten, während nur noch wenige Untersucher die Kombination von Arsen und Wismut sowie Spirocid vorziehen. So bietet das Penicillin neben Freisein von ernster toxischer Wirkung der schwangeren Syphilitikerin eine genügende und zweckmäßige Behandlung in kurzer Zeit, verhindert die Übertragung der Krankheit von der Mutter auf das Kind, vermag die mütterliche Lues zu heilen und bringt in den allermeisten Fällen Heilung des Fetus im Uterus auch jenseits der 16. Woche, wenn er schon mit Syphilis infiziert ist. MOSLER weist auf Untersuchungen am Philadelphia-General-Hospital hin, wo 462 luische Schwangere mit Arsenpräparaten und Wismut und 344 Frauen mit Penicillin allein behandelt wurden. Erstere gebaren 93,8 % gesunde und 2 % lebende syphilitische Kinder, nach der Penicillintherapie gab es 94,5 % gesunde und 1,7 % luische Kinder. Diese Gegenüberstellung zeigt, daß die mit Penicillin erzielten Erfolge denen der Arsen-Wismut-Behandlung keineswegs nachstehen, von den sonstigen Vorteilen des Penicillins ganz abgesehen.

MOSLER hält eine Arsen-Wismut-Behandlung in der Gravidität wegen der erhöhten Intoxikationsgefahr für nicht ungefährlich und erachtet in der ersten Hälfte der Schwangerschaft den Abort und in der zweiten Hälfte die Enzephalitis für zu befürchtende Komplikationen. Auch HUSSELS berichtet, daß bei der Kombination von Arsen und Wismut mit Penicillin die Versagerquoten höher liegen und daß auch die Unverträglichkeitsreaktionen zunehmen.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Penicillintherapie verschiedener amerikanischer Autoren bei INGRAHAM zeigt, daß es unter 1225 Schwangerschaften luischer Frauen nur in 19 Fällen (= 15 %) zur Geburt syphilitischer Kinder kam. INGRAHAM behandelte 100 luische Schwangere mit insgesamt je 3,6 Mill.E. Penicillin, die er in sechs Einzelinjektionen verabreichte, und re-

gistrierte 98 Geburten gesunder Kinder. Nur bei zwei Patienten trat ein klinischer und serologischer Mißerfolg ein, wobei sich einmal die Mutter als seroresistent erwies und zum anderen die Behandlung bei der Mutter zu spät eingesetzt hatte.

MIESCHER schreibt: "Die bisherigen Resultate dürfen als sehr gut bezeichnet werden." SHAFFER und COURVILLE verfügen über Beobachtungen von fast 100prozentigen Heilerfolgen mit Penicillin bei syphilitischen Schwangeren, wobei als Erfolg die Geburt eines gesunden Kindes gebucht wird. Nach SHAFFER und COURVILLE gleicht der Prozentsatz der Fehl-, Tot- oder Mißgeburten oder der postpartalen Fröhntodesfälle von graviden Luikerinnen, die vor, innerhalb oder vor und innerhalb der Schwangerschaft mit Penicillin behandelt wurden, völlig dem bei nicht-syphilitischen Frauen der Gesamtbevölkerung.

GUMPESBERGER erläutert die hohe Wirksamkeit des Penicillins an der Gegenüberstellung der Prozentzahlen der Totgeburten von innerhalb der Gravidität behandelten Frauen (1,6 %) mit denen der vor der Entbindung überhaupt unbehandelten luischen Frauen seines Krankengutes (16,9 %).

Die Penicillinbehandlung der Frau wirkt sich auch auf spätere Schwangerschaften günstig aus. So berichtet TUCKER von 88 Frauen, die wegen einer Lues I und Lues II zumeist mit 3 Mill.E. wäßrigem Penicillin in 7 bis 15 Tagen behandelt worden waren, die später ohne erneute spezifische Behandlung 111 Schwangerschaften durchmachten. 30 Mütter waren bei der Geburt noch schwach positiv. Von diesen 111 Kindern waren 97 gesund und 1 konnatal luisch geboren. 7 Schwangerschaften wurden als Abort, 3 als Frühgeburt und 3 als Totgeburt beendet, von denen alle auf Grund der autoptischen Befunde keine Zeichen von Lues besaßen. Das syphilitische Kind stammte von einer wegen Lues II behandelten Negerin, die später ein gesundes Kind gebar.

Was die Behandlung der luischen Schwangeren betrifft, stehen sich in der Literatur zwei extreme Ansichten gegenüber (MOSLER). So fordern BOAS, ARZT, OEHME, MOSLER, MOORE, HELMKE, MAYER-AULL, FALK und KIRCHER, SPIETHOFF, WREDE, LANDES und andere, daß jede luische Schwangere behandelt werden soll, und

zwar unabhängig vom Zeitpunkt der Infektion, von der Art der Behandlung, vom Ausfall der Seroreaktionen und auch, wenn sie vorher gesunde Kinder geboren hat. MOSLER begründet seine Anschauung aus der Erfahrung, daß heute die meisten luischen Schwangeren sich in den wirren Kriegs- und Nachkriegsjahren infiziert haben, in denen eine planvolle Behandlung und laufende Kontrolle oft unmöglich waren. ARZT fordert deshalb eine generelle Durchführung einer ausreichenden, rechtzeitigen und erfolgreichen pränatalen Präventivbehandlung, weil gerade durch das Penicillin bei Fehlen jeder Gefährdung des werdenden Kindes die Möglichkeit besteht, die Lues connata "auszurotten". ARZT, der seine Arbeit 1955 verfaßte, will noch wenigstens für die nächsten 5 Jahre an dieser generellen pränatalen prophylaktischen "Behandlung des syphilisgefährdeten Kindes" aller luischen Mütter festhalten.

Entgegen diesen Forderungen vertreten ZIELER, INGRAHAM, WEISS, JOSEF, STREETER und STEWART-GOODWIN, ROSE, STOKES, BEERMANN, SHAFFER und COURVILLE sowie SCHUERMANN als deren markantester Vertreter den Standpunkt, daß dann eine Mutter nicht mehr vorsorglich behandelt zu werden braucht, wenn sie von ihrer Syphilis "sicher geheilt ist". Zur Beurteilung der Heilung ist ein "strenger Maßstab" anzulegen: ausreichende Behandlung und Kontrollzeit sowie Liquoruntersuchung. Ist jedoch die Syphilis der Mutter noch nicht als geheilt anzusehen, was auch dann der Fall sein kann, wenn die Seroreaktionen schon negativ sind, so ist bei jeder Schwangerschaft vom 5. Schwangerschaftsmonat an bis zum Ende der Gravidität eine "kunstgerechte pränatale Prophylaxe" durchzuführen. STREETER und STEWART-GOODWIN halten eine Präventivbehandlung in der Schwangerschaft für nicht notwendig, wenn die Schwangere eine Kur von 2,4 Mill.E. Penicillin erhalten hat. Die Autorinnen sind ferner der Ansicht, daß die zeitliche Spanne zwischen der früheren Behandlung und der jetzigen Schwangerschaft nicht berücksichtigt zu werden braucht. INGRAHAM, WEISS und JOSEF halten die Erfolge der vorausgegangenen Penicillinbehandlung für so gut, daß sie auch dann auf eine erneute Behandlung verzichten, wenn ein schwach positives Verhalten der Blutserumreaktionen auf Syphilis bei gleichbleibendem oder fallendem

Titer während der ganzen Gravidität vorliegt. Mißerfolge sind nach dieser Behandlungsmethode "nur relativ selten" beobachtet worden.

Als ein Kriterium, ob behandelte luische Gravide einer pränatalen Prophylaxe bedürfen, bedient sich DOEPFMER des NELSON-Tests. Ist dieser negativ, so hält der Autor eine pränatale Prophylaxe für unangebracht.

Mißerfolge sind bei näherer Betrachtung meistens auf eine unrichtige Anwendung der Therapie zurückzuführen. Als hauptsächliche Ursachen dafür werden von GUMPESBERGER genannt: nicht zeitgerechte Verabreichung des Penicillins, Unterdosierung und Unterlassung der vorgeschriebenen Kontrollmaßnahmen.

Dem Zeitpunkt, in dem die Therapie zur pränatalen Prophylaxe einsetzen soll, schenken die Autoren größte Beachtung, wengleich auch hierüber die Meinungen auseinandergehen. Nach der Anschauung von DANBOLT, INGRAHAM, KLAFTEN, NÜRNBERGER, GUMPESBERGER, SCHUERMANN und anderen vermögen erst im 5.Schwangerschaftsmonat die Treponemen die Plazentarschranke zu durchdringen. (Eine eigentliche pränatale Prophylaxe trifft dann nach SCHUERMANN nur für die Therapie zu, die vor dem 5.Schwangerschaftsmonat einsetzt). Von COLE, PLOTKE, THOMAS, JENKINS und SCHUERMANN wird daher als optimaler Zeitpunkt das mittlere Drittel der Gravidität angesehen. Um den luischen Schwangeren eine erhöhte Sicherheit für die Geburt gesunder Kinder zu geben, fordern GUMPESBERGER, ARZT und KEINING zwei Kuren. Die erste Penicillinkur soll zur Zeit der Feststellung einer Gravidität, also zwischen dem 2. und 4. Lunarmonat und die zweite nach dem 5.Monat (ARZT), beziehungsweise ein bis zwei Monate vor der Entbindung (GUMPESBERGER) verabreicht werden. MOORE hingegen hält den Zeitpunkt der Vornahme der Therapie für weniger wesentlich, falls nur vor dem 8.Schwangerschaftsmonat behandelt wurde. MOSLER zitiert MEYER-DE SCHMID und STIEGLER, die zwei luisch infizierte Fehlgeburten im 3.Monat beobachteten, und fühlt sich durch diese Mitteilung in der Absicht bestärkt, die Präventivbehandlung so früh wie möglich - "vielleicht schon in der 2.Hälfte des 3.Monats" - zu beginnen. Auch GUMPESBERGER be-

fürchtet, daß das Penicillin erst kurz vor der Entbindung verabfolgt, nicht immer in der Lage ist, infolge der "fortschreitenden Durchseuchung des Fetus" die pathologischen Veränderungen zur Rückbildung zu bringen. Diesem Bericht hält TOMMASI entgegen, daß auch eine in den letzten Monaten der Gravidität erfolgte Penicillintherapie sehr gute Erfolge brachte. Die Kinder wurden gesund geboren, die Plazenta war normal und die Seroreaktionen verhielten sich negativ, obwohl die Mütter noch positiv waren und blieben. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von GRASSET, WATTEVILLE und DOSSENA über den transplazentären Durchtritt des Penicillins während der Schwangerschaft von Interesse. 15 gravide Frauen erhielten 30 Minuten bis 2 Stunden vor Beendigung der Schwangerschaft je 300 000 E. Penicillin. Das bei der Geburt gleichzeitig entnommene Blut der Mutter und das aus der Nabelschnur, ferner das Fetalblut und das Amnionwasser zeigten, daß die gefundenen Penicillinwerte hoch genug waren, um penicillinempfindliche Keime zu beeinflussen.

Mißerfolge der pränatalen Präventivbehandlung sind ferner auf Unterdosierung zurückzuführen. MOSLER weist darauf hin, daß eine nicht ausreichende Behandlung wertlos ist und die Zahl der luischen Kinder von ungenügend behandelten Müttern sich fast mit der der nicht behandelten deckt.

Über die Höhe der Dosis zur pränatalen Präventivbehandlung finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. KOLMER fordert 6 Mill.E. Penicillin, die er vor dem 7.Monat immer in Einzeldosen von 600 000 E., alle 3 bis 4 Tage, verabreicht. Derzeit gelten als Mindestdosis nach Angaben amerikanischer Autoren (INGRAHAM, MOORE, OLLENDORF-CURTH) ebenfalls 6 Mill.E. Penicillin. OEHME, der die generelle pränatale Prophylaxe befürwortet, vertritt die Auffassung, daß jede syphilitische Schwangere 10 Mill.E. Penicillin erhalten soll. GUMPESBERGER sowie ARZT und KEINING verabfolgen, wie schon berichtet, 2 Kuren, und zwar in Einzelinjektionen von entweder zweimal 300 000 oder 600 000 E. Penicillin täglich. MOSLER gibt eine Kur am Ende des 3. bis Anfang des 4. Monats und zwei weitere zwischen dem 7. und 9. Monat zu je einer Gesamthöhe von 6 Mill. E. wäßrigen Penicillins. Ob

mit der Behandlungsmethode der pränatalen Prophylaxe zugleich die Mutter als ausreichend behandelt anzusehen ist, bezweifelt TOMMASI, SCHUERMAN stellt es in Abrede.

Eng mit der pränatalen Präventivbehandlung ist die Frage verknüpft, ob und wie das Kind einer luischen Mutter behandelt werden soll. Auch hier gibt es Autoren wie WIEDMANN, OEHME, FALK und KIRCHNER, LANDES sowie PASKOV, die eine obligatorische postnatale Präventivbehandlung fordern, weil nach ihrer Ansicht auch trotz erfolgter pränataler Prophylaxe mit Penicillin ein gesundes Kind mit Sicherheit nicht zu versprechen ist. FALK und KIRCHNER, die allerdings die pränatale Präventivbehandlung mit Arsen-Wismutgaben durchführen, teilen Ziffern von konnatal luischen Erkrankungen mit, die "besonders erschütternd" (ARZT) sind. Für diese Autoren stellen die pränatale und die postnatale Präventivbehandlung eine Einheit dar. Nach dem von OEHME aufgestellten sogenannten "Leipziger Schema" werden alle er-scheinungsfrei geborenen Kinder syphilitischer Mütter bis zum Alter von 6 Monaten mit einer Gesamtmenge von 400 000 E. wäßrigen Penicillins je kg Körpergewicht dreistündlich, auf 15 bis 20 Tage verteilt, behandelt. Bei Säuglingen unter 3000 g empfiehlt OEHME als geringste Gesamtmenge 1,2 Mill.E., als geringste Einzeldosis 10 000 E. und als höchste 50 000 E. wäßrigen Penicillins. Bei seronegativen Kindern soll die Nachkontrolle bis zu drei Jahren ausgedehnt werden. PASKOV fordert die postnatale Prophylaxe, wenn entweder die Mutter während der Gravidität nicht oder nur unvollkommen, oder nur in der Gravidität behandelt wurde. Die präventive Behandlung führt PASKOV sogar noch bis zum dritten Lebensjahr durch, da er der Auffassung ist, daß die konnatale Lues anscheinend nur bis zum 3. Lebensjahr auf-trete. Er verabreicht zwei Penicillinkuren und tritt für eine weitere Nachbeobachtung der Kinder bis zum zehnten Lebensjahr ein.

Diejenigen Autoren, die eine postnatale Prophylaxe nur unter bestimmten Voraussetzungen befürworten, scheinen in der Mehrzahl zu sein: SCHUERMAN, HOFFMANN, ARZT, KREIBICH, WREDE, SEELIG und SUDHOFF sowie KIAN. Nach der Auffassung dieser Autoren und nach GOODWIN und MOORE, SHAFFER und COURVILLE sowie

JOULIA sind positive Seroreaktionen - auch im Nabelschnurblut - für eine connatale Lues nicht beweisend, wenn eine ausreichende Behandlung innerhalb der Gravidität durchgeführt worden war, da mütterliche Reagine während des intrauterinen Lebens auf das Kind übergetreten sind und meistens in einigen Tagen bis zu weniger als 6 Monaten wieder verschwinden. Nach LANGE, MÜLLER und nach GUMPESBERGER wird ein Umschlagen auf negative Werte nach dem 6. Monat "nur äußerst selten" beobachtet, und WIEDMANN und LINDEMAYR schreiben, daß über ein Negativwerden positiver Seroreaktionen nach dem ersten Lebensjahr in der Weltliteratur nur von sehr wenigen Fällen berichtet wird. ARZT führt INGRAHAM und NORMAN an, nach denen 75 % der Kinder, die in den ersten 14 Lebenstagen positive Blutserum-Reaktionen auf Syphilis zeigen, nicht an Lues connata erkrankt sind. SCHUERMANN hält eine "postnatale Prophylaxe" für überflüssig, wenn die pränatale "Prophylaxe" kunstgerecht durchgeführt worden ist. Konnte dieses Ziel nicht erreicht werden, so ist eine postnatale "Prophylaxe" erforderlich. "Sind Zweifel vorhanden, so wird man lieber einmal zuviel behandeln. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der pränatalen Prophylaxe. Sie stellt bei kunstgerechter Durchführung eine wirklich vorbeugende Behandlung dar, indem sie die Infektion der Frucht verhindert." Wünschenswert ist nach SCHUERMANN die Behandlung der Mutter während der Ausübung der Stilltätigkeit als postnatale "Prophylaxe" für den Säugling. Nach Meinung HOFFMANNs ist die postnatale präventive Behandlung der Kinder sogleich nach der Geburt für den Fall angebracht, wenn die Mütter keine oder eine nicht sicher ausreichende pränatale Behandlung erhalten hatten. KIAN wartet wegen der Möglichkeit einer unspezifischen Seroreaktion mit der Behandlung auch in solchen Fällen ab, bei denen neben klinisch erscheinungsfreien, aber seropositiven Säuglingen eine positive Luesanamnese der Mutter vorliegt. ARZT macht die postnatale Prophylaxe von dem Grad der Gefährdung des Kindes abhängig, wobei er jedes Kind einer noch so ausreichend behandelten luischen Mutter als gefährdet betrachtet. Von einer postnatalen Präventivbehandlung kann nach der Ansicht ARZTs Abstand genommen werden, wenn nur eine geringe Gefährdung vorliegt. Diese ist gegeben bei einer schon lange zu-

rückliegenden Infektion der Mutter, bei ausreichender Behandlung der Mutter ante conceptionem, bei neuerlicher, als genügend zu betrachtender Penicillinbehandlung in der Gravidität, begleitet von einem ständigen Freibleiben sowohl von klinischen Erscheinungen als auch von serologischen positiven Befunden, bei eventuell vorausgegangenen Geburten von als gesund zu bezeichnenden Kindern und ferner, wenn die absolute Gewähr dafür gegeben ist, daß sich diese klinisch und serologisch negativen Fälle auch in Zukunft mindestens ein Jahr lang einer fortlaufenden klinischen und serologischen Kontrolle unterziehen werden. Bei einer höhergradigen Gefährdung ist nach ARZT eine postnatale Präventivbehandlung durchzuführen, deren Ausmaß vom Gefährdungsgrad und den Ergebnissen der bis zur Beendigung des 3. Lebensjahres durchzuführenden klinischen und serologischen Kontrolluntersuchungen abhängig ist. SEELIG und SUDHOFF fordern bei Negativwerden der Seroreaktionen ebenfalls eine dreijährige Überwachung durch Untersuchung von Blut und Liquor, bei Titerabfall eine Wiederholung der Kontrolluntersuchung von Blut und eventuell Liquor in achtwöchentlichen Abständen. Gleichbleiben des Titers oder Titeranstieg wird von SEELIG und SUDHOFF mit der Behandlung einer Lues connata beantwortet, über deren Therapie im folgenden berichtet wird.

Für die Lues connata wählen SEELIG und SUDHOFF eine Gesamtdosis von 400 000 E. Penicillin pro kg Körpergewicht, die sie in 10 Tagen verabreichen. In den ersten beiden Tagen injizieren sie Penicillin in wäßriger Form, in den darauf folgenden Tagen Depotpenicillin. Meistens führen sie nach einem halben Jahr eine zweite Kur mit der gleichen Penicillinmenge durch. Bei fortbestehender Seroresistenz sollen in ebenfalls einhalbjährigen Abständen zwei weitere Kuren erfolgen. Die höchste Dosierung liegt nach INGRAHAM, OBERMEIER und PLATON bei 1,5 Mill.E. Penicillin pro kg Körpergewicht im Laufe von 8 bis 15 Tagen. ARZT empfiehlt bei Säuglingen unter 6 Monaten eine Penicillinkur von 1,5 Mill.E. bei einem Körpergewicht bis 5 kg, von 3 Mill.E. bei 5 bis 10 kg Körpergewicht. "Ist auf diese Therapie ein befriedigendes Absinken des Titers festzustellen, so dürfte keine weitere Therapie notwendig sein, doch könnte

2 bis 3 Monate nach Durchführung der ersten Penicillin-
kur eine zweite aus Sicherheitsgründen vorgenommen werden." Konnatal
luische Säuglinge über 6 Monate behandelt ARZT mit mindestens
2 Penicillin-
kursen in einem Abstand von 2 bis 3 Monaten. KOLMER
verabreicht bei konnataler Früh-
lues 1,6 Mill. E. Penicillin, wo-
bei alle 3 bis 4 Tage 100 000 E. appliziert werden, und bei kon-
nataler Spät-
lues 12 Mill. E. Penicillin, alle 3 bis 4 Tage
300 000 oder 600 000 E. OEHME führt bis zu 6 Monaten eine Peni-
cillin-
kur mit der Gesamtdosis von 400 000 E. pro kg Körperge-
wicht durch. OEHMEs Untersuchungen an einer Reihe von Fällen
mit pathologischem Liquor bei Säuglingen, Klein- und Schulkin-
dern mit konnataler Lues zeigten bei einer Nachkontrolle der
Säuglinge, daß eine Neurosyphilis mit Penicillin verhütet wor-
den war, und er überzeugte sich davon, daß auch bei der ganzen
Reihe dieser schweren Fälle das Penicillin das Mittel der Wahl
war. Ferner beobachtete OEHME einen elfjährigen Jungen mit ju-
veniler Paralyse und einen Patienten mit Keratitis parenchyma-
tosa. Diese Patienten ließen sich ebenfalls mit Penicillin sehr
gut beeinflussen. Da bei dekrepiten, schwachen Säuglingen eine
JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion besonders gefürchtet ist, be-
ginnen BATCHELOR, DEBRE, MORGAN und NABARRO mit niedrigen Peni-
cillin-
dosen. Gegenteilig ist die Ansicht von INGRAHAM. Da gerade de-
krepite Kinder neben der Lues connata auch an einer Pneumonie
erkranken können, sind nicht geringe, sondern höhere Dosen be-
sonders angezeigt. REINHARDT berichtet über günstige Ergebnisse
der Penicillin-
behandlung der Lues connata, die frühzeitig ein-
geleitet, 100prozentige Heilung bringt. Nach REINHARDT und ARZT
entspricht sie später allerdings der Lues der Erwachsenen. ARZT
hebt hervor, daß sich unter der Penicillin-
therapie die luischen
Hauterscheinungen meist innerhalb kurzer Zeit zurückbilden. Die
Rückbildung der luischen Knochenveränderungen erfordert aller-
dings längere Zeit und dauert öfters bis 6 Monate.

Prophylaxe der Lues mit Penicillin

Von wenigen Verfassern wie ALEXANDER und SCHOCH sowie BURCKHARDT abgesehen, treten heute die Autoren nur in wenigen und ganz bestimmten Ausnahmefällen für eine postnatale Präventivbehandlung ein. Grundlegendes hierzu sei einer Arbeit von SCHUERMANN entnommen, und ich zitiere wörtlich: "Die "vorsorgliche" Behandlung der Lues soll entweder eine tatsächlich erfolgte Infektion (wenn auch besonders frühzeitig) heilen, oder sie ist bei einer für möglich gehaltenen, aber in Wirklichkeit nicht erfolgten Ansteckung überflüssig. Mit demselben Recht könnte andernfalls jeder Frühbehandlung, ja jede Behandlung überhaupt als "vorbeugend" bezeichnet werden, da ja einer weiteren Ausbreitung "vorgebeugt" wird. Die Heilungschancen für eine Lues I seronegativa sind bei ordnungsgemäßer Behandlung praktisch 100 %ig. Die Heilungschancen einer noch so früh einsetzenden ("vorsorglichen") Behandlung können somit nicht größer sein." Zu der alten Beobachtung, daß durchaus nicht immer eine Ansteckung stattfinden muß, beschreiben BIRNBAUM, NEUMANN und WULF das Infektionsschicksal von 33 Frauen, die mit hochinfektiösen Männern Verkehr hatten. Davon wurden 17 Frauen nicht angesteckt, während bei den übrigen Frauen durch eine genaue klinische Untersuchung während der folgenden 6 Monate jeweils eine Lues aufgedeckt und rechtzeitig behandelt werden konnte. Dieses Resultat bestärkt den Verfasser in seiner Ansicht, eine prophylaktische Behandlung nur in wenigen Ausnahmefällen durchzuführen. GRÜNEBERG beobachtete bei Infektionsgefährdung gegenüber Lues I nur in etwa 50 % und gegenüber Lues II nur in etwa 70 % der Fälle eine Infektion. Es ist Grundsatz der Luestherapie, daß ohne Sicherung der Diagnose keine Behandlung der Lues zu erfolgen hat. Man darf daher ohne zwingenden Grund niemanden zum Luiker stempeln, denn die meisten Patienten werden davon psychisch schwer belastet, und man kann ihnen später niemals mit Sicherheit sagen, ob eine Lues vorgelegen hat beziehungsweise eine Infektion überhaupt stattfand.

BEERMAN , BOAS, FELKE, FÖLSCH, FUNK, HOPF, KEINING, LANGER

LUTZ, MAHONEY, Mc ELLIGOT, MÜLLER, WIEDMANN und nicht zuletzt SCHUERMANN stimmen darin überein, daß die Prophylaxe nur mit einer ausreichenden Penicillinkur wie zur Behandlung eines diagnostisch gesicherten Falles durchzuführen ist. Diesen Standpunkt unterstreicht folgende Mitteilung MÜLLERs. Bei einem erscheinungsfreien und seronegativen Patienten, der 14 Tage zuvor Verkehr mit einer an Lues II erkrankten Frau hatte, wurde eine prophylaktische Behandlung mit 1 Mill.E. Penicillin vorgenommen. Mit dieser Dosis war aber ein Mißerfolg zu verzeichnen, denn nach acht Wochen bildete sich bei ihm an der Glans ein Primäraffekt. Die vorliegende Lues wurde dann mit 5 Mill.E. Penicillin zur Abheilung gebracht, und eine Nachkontrolle innerhalb von 2 Jahren zeigte negative Seroreaktionen. Für das verzögerte Auftreten des Primäraffektes macht MÜLLER die ungenügende Prophylaxe verantwortlich, wodurch nach seiner Ansicht die Inkubationszeit lediglich verlängert wurde.

SCHUERMANN wendet eine prophylaktische Behandlung nur unter folgenden Voraussetzungen an: einmal, wie bereits berichtet, bei graviden luischen Frauen, besonders vom 5. Monat ab und bei syphilitischen Müttern während der Ausübung der Stilltätigkeit und bei Verdacht auf Transfusionssyphilis, wenn - wörtlich zitiert - "sich der unbehandelte Spender in der ersten Inkubation, oder einer manifesten oder latenten Periode der Frühsyphilis befand. Fand bereits eine Behandlung des Spenders statt, so muß von Fall zu Fall entschieden werden. Lag bei dem Spender eine späte (tertiäre oder quarternäre) manifeste oder latente Lues vor, so ist der Empfänger aufzuklären und zu beobachten. Keine vorsorgliche Behandlung! Lag bei dem Spender eine Lues latens unbekannten Alters vor, so muß die Gesamtsituation berücksichtigt werden." In einem weiteren Fall, wenn nämlich der Verdacht auf Syphilis durch einen seltenen, atypischen Infektionsmodus vorliegt, läßt SCHUERMANN eine prophylaktische Behandlung zu. Dieser ist dann gegeben, wenn sich der Arzt mit der Nadel, die vorher zur Punktion eines sicher frühsyphilitischen Lymphknotens benutzt wurde, sticht, und somit einer sehr hohen Gefährdung, zumal mit einem Ausbleiben der Primärperiode gerechnet werden muß, ausgesetzt ist. Bei der Verletzung mit einer Nadel, die zur

Blutentnahme bei einem (auch unbehandelten Früh-)Syphilitiker benutzt wurde, sieht SCHUERMANN von einer Präventivbehandlung ab.

Die Autoren sind sich in jedem Fall darüber einig, daß nach den heutigen Erfahrungen Penicillin, "das nunmehr harmloseste und sicherste Mittel der Luestherapie" (GUMPESBERGER), unbedingt das Mittel der Wahl zur prophylaktischen Behandlung der Lues ist.

V.

Nebenwirkungen der Penicillin- behandlung

SCHIRDUAN nennt als "eine der wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften des Penicillins" die Gefäßwirkung, ferner die Wirkung auf die glatte Muskulatur und schließlich die vom Penicillin hervorgerufenen Veränderungen des Blutbildes und des Blutgerinnungsmechanismus.

Nach BLAICH greift das Penicillin als Folge einer von ihm ausgelösten Gleichgewichtsstörung im vegetativen Nervensystem am peripheren Gefäßsystem an und bewirkt dort eine Strömungsverlangsamung und Erweiterung der Gefäße, exsudative Vorgänge mit Gewebsschwellung und gelegentlich sogar punktförmige Blutungen.

Die auffallend geringe Zahl von Patienten, bei denen es während der Penicillinbehandlung zu Nebenerscheinungen kommt, erklärt SCHIRDUAN mit konstitutionellen, in der Reaktionslage des vegetativen Nervensystems gelegenen Faktoren - in der Tat handelt es sich oft um vegetative Dystoniker -, die für die Auslösung unerwünschter Begleiterscheinungen ausschlaggebend sind.

Die weitaus häufigste Nebenerscheinung bei der Penicillinbehandlung der Lues ist die erwähnte JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion, bei der folgendes unterschieden wird: 1. alleinige Intensivierung der klinischen Manifestationen, 2. alleinige Temperaturerhöhung, 3. eine Kombination zweier oder mehrerer der genannten Symptome.

JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion

Dem Auftreten einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion, mit dem bei allen Formen der Lues zu rechnen ist, wird bei der Frühlues im allgemeinen wenig Beachtung geschenkt und besitzt mehr diagnostische Bedeutung, die von besonderem Wert sein kann, wenn die Reaktion als Fieberzacke bei der Penicillinbehandlung der Gonorrhoe auftritt. Der Primäraffekt kann aber nach CANIZARES und HAILEY dadurch verzögert auftreten oder unterdrückt werden. Nach GRÜTER und EHRHARDT, MIESCHER sowie TUCKER und FARMER kann die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion "verhängnisvoll" (MIESCHER) werden, wenn sie sich in syphilis-erkrankten, lebenswichtigen Organen abspielt, und zwar um so mehr, je gefäßreicher die Organe sind. Nach MIESCHER kann es bei schweren Formen der kardiovaskulären Lues zu Anfällen von schwerer Angina pectoris und bei Aneurysma zur Ruptur kommen. MOORE berichtet vom Ausbruch von Psychosen, Krämpfen, Querschnittsmyelitis, manischen Anfällen, Halluzinationen, rasch zunehmender Lähmung bis zum Exitus und von Progression von Optikusatrophie bis zur Blindheit beim Auftreten einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion bei der Paralyse. HOCKENGA und FARMER haben in 75 % der Fälle von Paralyse Symptome einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion beobachtet. OEHME verzeichnete unter seinen penicillinbehandelten Lues connata-Patienten, bei denen eine JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion auftrat, 10 % Todesfälle. Der Verfasser betont jedoch, daß dies auf "schicksalsmäßig bedingte Ursachen" zurückzuführen ist, niemals aber auf die Folge einer Penicillinkur. Auch HOCKENGA und FARMER deuten an, daß die beobachteten dramatischen Ausbrüche bei akuten Paralysen zu Beginn der Behandlung nur teilweise der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion zuzurechnen sind.

Im Hinblick auf die Häufigkeit einer JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion berichten FELKE und SCHÜMANN, daß nach Penicillin diese Reaktion regelmäßiger und, was das Fieber angeht, stärker als nach Neosalvarsan auftritt. BLOM-IDES, POLANO und HERRMANN beobachteten bei der Lues I ein ebenso häufiges Auftreten der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion wie bei der Lues I/II und geben für die Lues I 28 % und für die Lues II 12 % an Häufigkeit für

das Auftreten dieser Reaktion an. Dagegen kommt es nach SCHÜMANN und FARMER ebenso häufig und ebenso ausgeprägt bei primärer negativer wie bei primärer seropositiver und sekundärer Lues, und zwar in 40 bis 50 % der Fälle, zu einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion. Nach PARDO und TUCKER ist die Häufigkeit (48,5 %) der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion bei der kongenitalen Lues dieselbe wie bei der postnatalen. An den 129 behandelten Fällen konnten sie keine Beziehungen zu Alter, Rasse, Geschlecht und Krankheitstypus erkennen. SCHÜMANN und FARMER sind sich mit SCHIRDUAN darin einig, daß diese Ergebnisse gegen eine direkte Abhängigkeit von der Zahl der zerstörten Treponemen sprechen. FARMER machte die Beobachtung, nach der von 56 Patienten mit Haut- und Schleimhautrezidiven der Sekundärperiode bei 28 (50 %) zu Beginn der ersten Kur und bei 21 (38 %) bei der nach dem Rezidiv durchgeführten 2.Kur eine JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion auftraten. Nach FARMER, SCHÜMANN, SCHEMBRA, MOORE, MIESCHER und BRENN scheint die Reaktion auf dem Alles- oder Nichts-Gesetz zu beruhen, da ihr Auftreten weitgehend von der Dosis abhängig ist. Nach FARMER tritt diese Reaktion innerhalb einer Dosenbreite von 10 bis 100 000 E. Penicillin/kg Körpergewicht mit gleicher Häufigkeit (40 bis 45 %) auf, und auch dann, wenn nach 10 bis 80 E. Penicillin/kg die Treponemen im Dunkelfeld nicht verschwinden, sondern bis zu 48 Stunden nachweisbar bleiben. Auch MOORE gibt 10 E. Penicillin/kg Körpergewicht als Schwellenwert für ein Auf- oder Nichtauftreten der Reaktion an. Nach FARMER wurde nur bei Dosen von 1 bis 5 E. Penicillin/kg die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion nicht beobachtet. Die Autoren ziehen hieraus den Schluß, daß das, was dem Alles- oder Nichts-Gesetz folgt, auch durch einschleichende Dosen nicht verhindert oder herabgemindert werden kann.

Gegenüber der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion verhalten sich die Autoren verschieden. STIEGLMAYER, OLANSKY, MOORE, MIESCHER, ferner MEYER, OLLENDORF, WEINGARTEN, BAUDOUIN und LEROUBOLLET halten es für vorteilhaft, die Penicillinbehandlung bei Patienten mit Neurolues, Paralyse, primärer Optikusatrophie, Gumma des Gehirns und kardiovaskulärer Lues mit einigen Schwermetallinjektionen einzuleiten. Auch sollen nach DE GRACIANSKY

und Mitarbeitern dem Penicillin vorausgehende Cortison-Injektionen die Gefahr der JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion herabzusetzen. Im Gegensatz hierzu verzichten, wie in dem Abschnitt "Kardiovaskuläre Lues" näher ausgeführt, STOKES, FALK, FORD, BEERMAN und EDEIKEN sowie SCHEMBRA, der Fälle mit einfacher und komplizierter Aortitis luica ambulant behandelte, auf eine zusätzliche Behandlung mit Wismut und Jod, und sie betonen, daß bei ihren Patienten keinerlei Komplikationen aufgetreten sind. SCHEMBRA berichtet ferner, daß die anfänglich vorausgesagten Gefahrenmomente einer JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion als sogenannter "therapeutischer Schock" nicht erheblich sind und im wesentlichen vernachlässigt werden können, da diese Komplikationen durchaus zu beherrschen sind. MIESCHER und BRENN setzen auch dann die Penicillinbehandlung in hohen Dosen fort, wenn bei progressiver Paralyse eine JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion aufgetreten ist. Auch SCHÜMANN, OEHME sowie FELKE sprechen sich gegen einschleichende Behandlung aus und verabfolgen trotz der meist fieberhaften Reaktion Penicillin in voller Dosis, ohne bisher Patienten Schaden zugefügt zu haben. FELKE empfiehlt vorherige Aufklärung des Kranken.

Nebenerscheinungen anderer Art

als die JARISCH-HERXHEIMERSche Reaktion spielen bei der Penicillinbehandlung der Lues eine untergeordnete Rolle. GUMPESBERGER berichtet, daß Nebenerscheinungen der pränatalen Penicillinbehandlung bei 252 Graviditäten luischer Mütter "nie" ein bedrohliches Ausmaß angenommen haben und konnten nur "relativ selten" beobachtet werden.

Die bei der Luesbehandlung mit Penicillin beobachteten Nebenwirkungen stellte GRIMMER zusammen: neben der erwähnten JARISCH-HERXHEIMERSchen Reaktion Urticaria, Exacerbation der sekundär-luischen Erscheinungen, erythematöse und papulöse Eruptionen als Folge einer Sensibilisierung gegenüber vorausgegangenen Pilzinfektionen, lokale Reizungen am Orte der Injektion, bullöse Dermatitis (sehr seltener Reaktionstyp), schwarze

Haarzunge bei peroraler Behandlung mit Penicillin, Agranulozytose und exfoliative Dermatitis und eine, erstmals von GRIMMER beobachtete Nebenwirkung in Form eines wohl als allergische Reaktion infolge der vorausgegangenen Sensibilisierung durch Penicillin aufzufassenden rheumatoiden Syndroms mit hämorrhagischen urticariellen Eruptionen. Sind nach der ersten Spritze 9 Tage, ein Zeitraum, den der Körper braucht, um sensibilisiert zu werden, vergangen, so kommt es nach BURCKHARDT "nicht selten" zu einer "Rötung und Schwellung" im Injektionsgebiet, was an einen Injektionsabszeß denken läßt. Läßt man diese "Warnungszeichen" außer acht, so erfolgt nach der nächsten Injektion eine infolge der Depotwirkung des verwendeten Penicillinpräparates ein bis zwei Tage anhaltende generalisierte Urticaria. Ekzemähnliche Ausschläge beobachtete BURCKHARDT seltener. Nebenerscheinungen können sowohl vom Procain- als auch vom Penicillinanteil ausgelöst werden, auch Sensibilisierungen durch das Suspensionsöl sind beschrieben worden. BURCKHARDT bemerkt hierzu, daß sich durch getrennte Intrakutanreaktion mit wasserlöslichem Penicillin, Procain und Suspensionsöl der schuldige Teil feststellen läßt. SCOTT hingegen berichtet von drei Patienten, die intrakutan auf Procain positiv reagierten und trotzdem die Penicillin-Procain-Behandlung reaktionslos vertragen haben.

Nebenerscheinungen wie Urticaria, Serumexantheme und makulopapulöse Schübe können durch Cortison, Sympatol, oder Antihistaminika (WIEDMANN und GABRIEL, MIESCHER) beherrscht werden, so daß die Penicillinbehandlung nicht abgebrochen zu werden braucht.

VI.

Allgemeine Behandlungsproblematik

Das Kurmaß wird bestimmt vom Stadium der Lues und damit vom Alter der Krankheit, von der Diagnose, welche Organe befallen sind und welche Aktivität diese luischen Prozesse zeigen. Es dürfte ferner abhängig sein von den Erfahrungen, die man aus früheren Behandlungsmethoden - und schließlich aus denen vom Penicillin selbst - gesammelt hat. Gerade Mißerfolge mit der Penicillintherapie dürften geeignet sein, verzettelte Kuren, zu

große Intervalle zwischen den einzelnen Kuren und zu geringe Dosen zu vermeiden, besonders dem Zeitfaktor die nötige Beachtung zu schenken und die vorgeschriebenen Kontrollmaßnahmen auszuführen.

FRÜHWALD und HIRSCH machten die Erfahrung, daß nach verteilten Kuren häufig das Zentralnervensystem sowie innere Organe luisch infiziert werden; ferner betont FRÜHWALD, daß auf die erste Kur besonderes Gewicht zu legen ist.

MONCORPS, HEITE und EBEL beobachteten bei längeren Behandlungsintervallen zwischen den einzelnen Kuren ein Wiederaansteigen der serologischen Reaktionen und raten deshalb zu einer kontinuierlichen Behandlung. Auch DÖLLKEN fordert, die Intervalle zwischen den einzelnen Kuren möglichst kurz zu bemessen, ebenso muß nach GRÜNBERG und KUNISS die Behandlung als schlecht angesehen werden, wenn die Kurintervalle zu groß sind.

HELLER verabreichte an Lues II-Patienten folgende Gesamtdosierungen: 197 Patienten erhielten in dreistündlichen Intervallen je 10 000 E., insgesamt 0,6 Mill.E. wäßrigen Penicillins, 418 Luiker erhielten ebenso je 40 000 bzw. 80 000 E., insgesamt 2,4 Mill.E. wäßrigen Penicillins und 85 Patienten in acht Tagen je 600 000, insgesamt 4,8 Mill.E. Depotpenicillin. Der Autor ermittelte nach einer Beobachtungszeit von 12 bis 15 Monaten 32,9 %, 21 % und 16,6 % Mißerfolge, die im zweiten Jahr nach dieser Kurzbehandlung eine Verschlechterung um das Doppelte erfuhren. Auf der anderen Seite stellten BUREAU, JARRY und BARRIÈRE fest, daß eine übermäßige Erhöhung der Penicillindosis nicht mit einer Zunahme der serologisch negativen Resultate parallel geht und fanden, daß das Maximum der Behandlungsergebnisse bei der Frühluës mit einer Applikation von 6 Mill.E. Penicillin erzielt werde. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von DEGOS und COMPTE, die einem Patienten mit Endokarditis mit gleichzeitiger spezifischer Aortitis 1 Milliarde E. Penicillin verabreichten. Im Verlauf der Behandlung wurden nach einer Gabe von 200 Mill.E. Penicillin die Seroreaktionen negativ, um allerdings bereits nach 3 Monaten wieder positiv zu werden.

Übereinstimmend wird die besondere Bedeutung des Zeitfaktors betont, der zum Teil für so wichtig wie, öfter sogar noch wichtiger als eine bestimmte Höhe der Tagesdosis gehalten wird. So erbrachten zum Beispiel massivere Tagesdosen von etwa 1 Mill.E. Penicillin bei gleichzeitiger Verkürzung der Behandlungsdauer keine besseren Behandlungsergebnisse (TELLER und POHL). Nach KEINING hat es sich "einwandfrei ergeben", daß die beste Penicillinwirkung dann erzielt wird, wenn ein eutherapeutischer Blutspiegel während eines möglichst langen Zeitraums aufrechterhalten wird, was TELLER und POHL in der Forderung nach der Einhaltung des Dosis-Zeit-Faktors zusammenfassen. Der im HOFFMANNschen Kursystem festumrissene Begriff "Kur", von dem ein Abweichen nach KEINING "geradezu als Kunstfehler" galt, wurde ohne die nötige Kritik in die neue Behandlungsmethode mit Penicillin übernommen. HAENSCH hebt hervor, daß der Ausdruck "Kur im alten Sinne bei der Penicillinbehandlung nicht angebracht erscheint", und der Autor fährt in seinem Bericht wörtlich fort: "Diese Bezeichnung hatte bei der Salvarsantherapie zweifellos ihre Berechtigung, da die Toxizität der Präparate zu einer intermittierenden Behandlung zwang. Beim Penicillin dagegen besteht dazu keine Veranlassung".

Die Frage nach der optimalen Dosis ist nach den Aussagen der Autoren beim Penicillin nicht mit festgelegten starren Zahlenangaben zu beantworten, wie es früher beim Salvarsan als Selbstverständlichkeit galt. Ebenso dürfte die Ära der Penicillin-kurzbehandlung der Vergangenheit angehören. Es zeichnet sich immer deutlicher die Tendenz zur Einhaltung längerer Behandlungszeiträume bei höheren Gesamtdosierungen ab, wobei die Gesamtdosierung nicht unter 6 bis 10 Mill., die Einzeldosis nicht unter 400 000 E. PAM liegen soll.

Die notwendige, also erfolgversprechende Dosierung ist um so höher anzusetzen, je länger die Lues unbehandelt war und ist abhängig vom klinischen und serologischen Befund, sowie von den laufenden Kontrollen und dürfte um so individueller zu veranschlagen sein, je ungewisser der Infektionstermin aus der Anamnese hervorgeht, was besonders für die Lues latens zutreffend

ist. In jüngster Zeit wird immer mehr Wert auf möglichst kurze Intervalle gelegt, so daß eine durchgehende Verabreichung als Optimum angesehen wird.

C

PROBLEMATIK DER KONTROLLE DES HEILUNGSERFOLGES

I.

Schwierigkeiten der Nachkontrolle

Die an der Nachkontrolle abzulesende Wirkung des Penicillins ist durch vielfache Schwierigkeiten gehemmt, die einmal durch die Zeitumstände in den ersten Nachkriegsjahren und zum anderen durch das Nichterscheinen der Patienten zur Nachuntersuchung bedingt sind.

Obwohl Penicillin in Deutschland schon seit 1947/48 als Antisypilitikum Verwendung findet, verfügen die Kliniker dennoch nicht über die der Anzahl der Luespatienten entsprechende Zahl von Nachkontrollen. Hierüber geben DÖLLKEN, GUMPESBERGER, HAENSCH, MONCORPS, HEITE und EBEL, HIRSCH, SCHÜMANN sowie MIESCHER folgende Gründe an. Zunächst stand das Penicillin unter strenger Bewirtschaftung der Besatzungsmächte, die Ende 1947 aufgehoben wurde. Trotzdem herrschte bis 1948 und teilweise auch noch 1949 großer Penicillinmangel, so daß man nach GUMPESBERGER, GANS sowie SCHÜMANN dieses Medikament zunächst nur beim Vorliegen bestimmter dringender Indikationen wie Salvarsanüberempfindlichkeit, Salvarsan- und Schwermetallresistenz, positivem Liquor, Gravidität mens VII bis IX, Syphilis bei Kindern (Lues connata beziehungsweise kindliche Lues acquisita) und gleichzeitig bestehender florider Tuberkulose oder Diabetes, Hepatitis und allgemeinen Leberschäden verabreichte. GUMPESBERGER berichtet, daß er damals mangels genügender Mengen Penicillins während der Schwangerschaft nur eine Kur geben konnte. HIRSCH gibt aus dem gleichen Grunde zu, daß von 1945 bis 1946 und "stellenweise auch noch 1947 (vor allen Dingen Neosalvarsan-knappheit) bei einem größeren Teil der Luespatienten die Kuren

nur unregelmäßig und nicht mit genügender Intensität durchgeführt werden konnten". Nach HAENSCH war die Penicillingesamtmenge zu dieser Zeit weitgehend vom Kostenträger und von der vorhandenen Menge abhängig. Von seinen Patienten mit Lues II und Lues latens seropositiva erhielten nur einzelne 9 Mill.E., die meisten lediglich 6 Mill.E. Penicillin. SCHÜMANN macht die "anfänglich zu hohen Penicillinpreise" dafür verantwortlich, daß dieses Medikament "fast allgemein in Deutschland" erst "spät" in die Luestherapie eingeführt wurde.

Als ein wichtiger Störungsfaktor einerseits für die Erfolge der Penicillinbehandlung selbst und zum anderen für die Therapeuten, die zum Teil mit Skepsis das "neue" Medikament ihren Patienten verabreichten, erwies sich nach MIESCHER bis 1947 die ungleiche Zusammensetzung der aus einem Gemisch verschiedener Penicilline (F, G, K, X) bestehenden Präparate. Auch ALTSCHULER und Mitarbeiter berichten von wesentlicher Verschlechterung und Ungleichmäßigkeit der Resultate aus diesem Grunde, was an Zahlenwerten eindrucksvoll bewiesen wird.

Nach DÖLLKEN standen Depotpenicilline erst seit Anfang 1950 "in genügender Menge und Qualität" zur Verfügung, so daß von da ab auch eine ambulante Therapie möglich war. HAENSCH berichtet, daß das Penicillin erst von dem Zeitpunkt an für jede Luesneuerkrankung zur Verfügung stand, zu dem der Nachkriegshöhepunkt der Lueserkrankungen bereits überschritten war. Hierauf führt der Autor, wie oben erwähnt, die kleine Zahl der penicillinbehandelten frischen Luesfälle zurück.

Autoren wie MONCORPS, HEITE und EBEL, DAMMAN und SCHMIDT, LANGER und KRÜGER, MIESCHER, SIMONS, STÜHMER, WATRIN sowie HIRSCH beschäftigen sich in ihren katamnestischen Erhebungen an penicillinbehandelten Luikern auch mit den Gründen, warum eine zum Teil große Anzahl von Patienten nicht mehr zur Nachbeobachtung erschienen ist, und weshalb Nachforschungen über sie in jeder Hinsicht erfolglos blieben. Als hauptsächliche Ursachen sind hierfür folgende zu nennen: Verlegung des Wohnsitzes, Auswanderung luischer Ausländer, starke Fluktuation der Bevölkerung in den Jahren 1945/46, Kriegswirrnisse und Gefangenschaft, Namens-

änderung und Wohnungswechsel weiblicher Personen, Kranke, die keinen festen Wohnsitz haben (Binnenschiffer und Seeleute, Artisten und vagabundierende Personen), wichtige und berufliche Gründe, leichtfertige Säumigkeit des Patienten und unglückliche Familienverhältnisse, Wechsel der Behandlung zu einem anderen Arzt, wobei häufig dem ersten Behandler die Ergebnisse der Behandlung entgehen, und schließlich verzögerter Wiederaufbau der Geschlechtskrankenbetreuungsstellen nach Kriegsende. DAMMAN und SCHMIDT berichten, daß "über die Hälfte" der zur Nachkontrolle einbestellten Patienten nicht erschienen ist, während LANGER und KRÜGER es "immerhin bemerkenswert" finden, daß drei Jahre nach Behandlungsschluß von 479 Patienten noch 248 erfaßt und serologisch ausgewertet werden konnten. TOURAINE konnte feststellen, daß in Paris 30 % der Kranken bereits nach einer einzigen Kur ihre Behandlung abbrachen, 60 % nach dem ersten Jahr und nur 23 % nach dem dritten Jahr. Auch SIMONS machte die Erfahrung, daß das "Elend des Versäumens" bei der zweiten Kur beginnt. LANGER und KRÜGER betonen, daß es unmöglich ist zu beurteilen, inwieweit sich unter den Nichterfaßten gerade solche Patienten befinden, bei denen der Erfolg schlechter oder besser gewesen ist. Doch dieser Fehler der Unvollständigkeit des auszuwertenden Krankenmaterials dürfte allen Vergleichsuntersuchungen anhaften, und nach MIESCHER ist dies, bezogen auf den geringeren Teil der Nachkontrollierten, bei Spätkontrollen im Vergleich zu den Behandelten besonders auf dem Gebiet der venerischen Krankheiten "unvermeidlich" und muß "in Kauf genommen werden".

Die Beweiskraft der Kontrolluntersuchungen erfährt eine gewisse Einbuße durch das Endresultat der die Penicillinbehandlung hemmenden Momente. Als solche erachteten MONCORPS, HEITE und EBEL unzureichend behandelte Luiker, die bei SIMONS "gut 30 %" seines Patientengutes ausmachen. Die Gründe sehen die genannten Autoren in der Säumigkeit des Patienten, in interkurrenten Erkrankungen, in sozialen und beruflichen Beweggründen und in der iatrogenen Unterdosierung. Ferner ist hier der Hinweis SIMONS' zu erwähnen, nach dem bei kurzen Kuren mit den sich daraus ergebenden langen Kontrollzeiten der Patient häufig "entwischt"

(kurze, hochdosierte Kuren sind deshalb unzweckmäßig). Die Nachkontrolle muß neben den klinischen und serologischen Gründen auch deshalb lang genug durchgeführt werden, damit die Nachwirkung des Penicillins, die unter Umständen erst nach 1 oder 2 Jahren spontan zur Seronegativität führt, voll erfaßt wird. Auch kann die Reinfektion, soweit sie als noch bestehendes Krankheitsbild der Erstinfektion gedeutet wird, die statistisch erfaßten Behandlungserfolge des Penicillins, und damit diese Therapie überhaupt, in ihrem Wert schmälern. MIESCHER, der in einer Statistik von STOKES und Mitarbeitern über eine Prüfung von 128 Patienten auf Rezidiv oder Neuinfektion entnimmt, daß 58,6 % als sicher anzunehmende Reinfektion, 11,4 % als wahrscheinliche oder mögliche Reinfektion und 30 % als Rezidiv anzusprechen sind, erscheint der gefundene Prozentsatz von 58,6 als sicher anzunehmende Reinfektion "als reichlich hoch" (die Statistik wurde von Patienten, die in einem stark syphilitisch gefährdeten Milieu amerikanischer Großstädte lebten, gewonnen).

KNAPP begründet die Divergenz in den verschiedenen Arbeiten über die Erfolge der reinen Penicillinbehandlung mit "zahlreichen Unsicherheitsfaktoren" wie die Krankheit selbst, der Patient, das Mittel und nicht zuletzt der Arzt.

Nach DOEPFNER und DÖLLKEN ist es von einem nicht zu unterschätzenden Vorteil, wenn Diagnosestellung, Behandlung und Nachbeobachtung in einer Hand liegen.

II

Klinische Nachuntersuchung

Das Penicillin, das neben seinen vielen anderen Vorteilen auch die Behandlungszeit gegenüber dem Salvarsan - allein oder in Kombination mit anderen Antisyphilitika - verkürzt und die Behandlung vereinfacht, erfordert, soll der Erfolg gewährleistet sein, eine um so gründlichere Nachkontrolle (BURCKHARDT). In diese teilen sich der Kliniker und der Serologe.

Bei der Frühsyphilis, bei der sich das Krankheitsbild vorwiegend auf dem Hautorgan abzeichnet, ist der Erfolg oder Miß-

erfolg einer Therapie im Hinblick auf die klinischen Erscheinungen besonders günstig abzulesen. Die Methodik der klinischen Nachkontrolle wird aber um so umfangreicher und differenzierter, je länger die Lues unbehandelt blieb, beziehungsweise je verzettelter oder unzureichender Kuren durchgeführt wurden. HIRSCH weist darauf hin, daß eine mangelhaft durchgeführte Anfangsbehandlung die Treponemen "von der Haut in die inneren Organe, zum Beispiel Nervensystem, Aorta usw., treibt". So wird es bei der Lues als einer "alle Disziplinen der Medizin betreffenden Krankheit" (SCHÜMANN) je nach der Anfangsdiagnose notwendig sein, bei unverändertem oder steigendem Titer oder bei zunehmenden subjektiven Beschwerden des Patienten auch den Facharzt (Internist, Otologe, Neurologe, Psychiater usw.) als Konsiliarius heranzuziehen (FUNK), zumal LUKOMSKI, AMELUNG und STERNBERG sowie FERNBACH wie erwähnt bereits im Sekundärstadium häufig eindeutige Befunde am Gefäßsystem erkennen konnten.

Die Dauer der Nachkontrolle der einzelnen Luesstadien wird bestimmt von dem Zeitpunkt des Auftretens der eventuell zu erwartenden Manifestationen beziehungsweise Späterscheinungen. Hierzu sei nur an die Möglichkeit des späten Auftretens - nach PASKOV kann die Lues connata bis zum 3. Lebensjahr und nach FALK und KIRCHER, die noch WATRIN, WIEDMANN und LANGER zitieren, "erst nach vielen Jahren" auftreten - einer Lues connata erinnert, aus der sich die Wichtigkeit einer röntgenologischen Kontrolle wegen eines Verdachtes auf spezifische Knochenveränderungen ergibt.

Auch muß bei der Nachkontrolle der Grundsatz richtungweisend sein, besonders bei schweren Formen der kardiovaskulären Syphilis und der Neurolues bei meist nicht erzielter "Heilung" die Krankheit inaktiv zu halten (HAGERMAN).

Die Vorteile der klinischen Nachuntersuchung bestehen vor allem darin, daß bei den an Häuten und Schleimhäuten sich manifestierenden Erscheinungen die Abheilung oder die Tendenz hierzu direkt oder bei luischen Organerkrankungen am Röntgenbild oder bei elektrokardiographischen Kurven und dergleichen augenscheinlich wird.

Die Nachteile der klinischen Nachuntersuchung liegen wohl darin, daß die klinischen Erscheinungen wie zum Beispiel bei der Frühsyphilis unter der treponemiciden Wirkung des Penicillins sehr rasch abheilen, während die Seroreaktionen sich nur langsam ändern.

III.

Serologische Nachkontrolle

Zur serologischen Kontrolle stehen uns heutzutage die "klassischen" und die spezifischen Lues-Sero-Reaktionen zur Verfügung. Da nicht nur die von ihnen nachgewiesenen Reagine beziehungsweise die spezifischen Antikörper in ihrem Auftreten und Verschwinden voneinander, sondern auch die "Erfassungsbreite" (GREGORCZYK) der einzelnen Reaktionsarten in den jeweiligen Stadien der Lues verschieden sind, zeigt sich neben der Notwendigkeit mehrerer Reaktionen auch die Wichtigkeit, die Eigenheiten der einzelnen Reaktionen zu kennen, um aus den gefundenen Werten die richtigen Schlüsse für die Prognose ziehen zu können.

Klassische Sero-Reaktionen

Nach einer von DOEPFMER gegebenen Übersicht gliedern sich die unspezifischen "klassischen" Lues-Sero-Reaktionen auf in: "Komplement-Bindungsreaktionen (die WaR. mit allen ihren späteren Modifikationen der Technik und der Antigene wie KOLMER-, Pallida-, Cardiolipin-, Sitolipin-Antigen usw.), die Makro-flockungsreaktionen (MKR., KAHN-R., SACHS-GEORGI-R., Citochol-R., Spirochätenagglutination und andere) und die Mikroflokkungsreaktionen (Trockenblutreaktionen, Mikro-MEINICKE-R., VDRL.-Test usw.)".

Aus oben dargelegten Gründen halten es DOEPFMER und GREGORCZYK für erforderlich, den therapeutischen Erfolg nicht nur an einer, wenn auch noch so "spezifischen" Seroreaktion, oder an einer Vielzahl gleichzeitig durchgeführter Seroreaktionen, gleichsam an einem "serologischen Gesamtbild", beurteilen zu

wollen, sondern aus den mannigfachen Reaktionen diejenigen auszuwählen, die es durch Anwendung verschiedener Antigene ermöglichen, eine Mehrzahl von Reaginen zu erfassen (GREGORCZYK). Da es nach DOEPFMER als erwiesen gilt, daß in den Komplementbindungsreaktionen nicht die gleichen Reagine wie bei den Flockungsreaktionen erfaßt werden, halten dieser Autor und HEYMANN die gleichzeitige Durchführung einer Komplementbindungsreaktion und "möglichst" zweier Flockungsreaktionen, einer Makro-(MEINICKE-Klärungsreaktion II) und einer Mikroflokkungsreaktion (VDRL-Test) für notwendig.

Spezifische Sero - Reaktionen

Die bekannteste unter den spezifischen Lues-Sero-Reaktionen ist der Treponema-pallidum-Immobilisierungs (NELSON-MAYER-) Test, dessen Prinzip (nach HEYMANN) auf folgendem beruht: die auf einer spezifischen Kaninchenorchitis gewonnenen und in einer bestimmten Nährlösung, einem "komplexen sogenannten Basalmedium" (KOGOJ), aufgeschwemmten Treponemen vom Stamm NICHOLS werden unter Komplementverbrauch durch im Luiker Serum (Blutserum beziehungsweise Liquor) enthaltene spezifische, gegen den Erreger gerichtete Antikörper immobilisiert, während beim Fehlen der Antikörper keine oder nur unwesentliche Immobilisierung eintritt. Die Bedeutung des NELSON-Tests für die Immunserologie liegt darin, daß dieser Test einen von den Reaginen verschiedenen Antikörper nachweist und auch erstmalig ein Antigen verwendet, das bei der natürlichen Infektion zur Bildung der im Test gesuchten Antikörper führt.

Bei dem Haft- und Schwund-Phänomen (-Test) nach NELSON, zu dem lebende oder abgetötete Treponemen, Luiker Serum, menschliche Erythrocyten und Komplement in einer Reihe von nacheinander ablaufenden Immunreaktionen in vitro verwendet werden, werden die nach HEYMANN mit dem Antikörper sensibilisierten Treponemen unter Komplementverbrauch an normalen Erythrocyten adhärent, das heißt, sie verschwinden aus dem Blickfeld. Nach Zusatz von Leukocyten verschwinden die Spirochäten völlig. Gibt man Leukocyten

ohne vorherige Anwesenheit von Erythrocyten hinzu, so tritt kein Treponemenschwund ein. Nach HEYMANN gilt es als noch nicht erwiesen, daß der mit dem Haft- und Schwund-Test erfaßte Antikörper mit dem immobilisierenden identisch ist, jedoch hat diese Reaktion "etwa die gleiche Spezifität" wie der NELSON-Test. Wegen ihrer leichteren Durchführbarkeit und geringeren Gefährlichkeit, da mit abgetöteten Treponemen gearbeitet wird, ist sie für die Routinediagnostik gegenüber dem Immobilisierungstest im Vorteil. Ferner gehören nach DOEPFMER noch die Treponema-pallidum-Agglutinationsreaktion und die Treponema-pallidum-Komplement-Bindungsreaktion zu den spezifischen Lues-Sero-Reaktionen, da auch mit ihnen nur gegen das Treponema pallidum und verwandte Treponemen gerichtete spezifische Antikörper nachgewiesen werden können.

Wegen der Kostspieligkeit, ihrer Kompliziertheit, wegen bisher mangelnder Erfahrung, und zumal, weil die genannten spezifischen Sero-Reaktionen bei einer Lues I und Lues I/II noch nicht ansprechen, vermögen sie die klassischen Sero-Reaktionen nach DOEPFMER jedoch nicht zu ersetzen. GREGORCZYK fordert aus dem Wissen um die Möglichkeit, durch falschpositive Ergebnisse bei den "klassischen" Reaktionen schwere nicht-luische Krankheiten, wie hämolytische Anämie, Magen-Carzinom, Lebercirrhose, Bronchial-Carzinom, Bronchopneumonie und Tetanie ungeklärter Ätiologie zu ermitteln, ebenfalls wie DOEPFMER, den klassischen Seroreaktionen die gleiche Bedeutung wie bisher einzuräumen.

Allgemeine Probleme

Das zeitlich verschiedene Auftreten und Verschwinden der einzelnen Antikörper ist nicht nur für die Luesdiagnostik, sondern auch für die Ermittlung des Heilerfolges und für das rasche Erkennen etwa auftretender Serorezidive, also für die Nachkontrolle überhaupt, bedeutungsvoll. Zuerst, zuweilen schon zehn Tage post infectionem, erscheinen nach HEYMANN die Spirochäten-eiweiß-Antikörper, ihnen folgen die Reagine, und erst nach mehreren Wochen, oft auch erst bei beginnender Lues II, treten die

immobilisierenden Antikörper auf. Nach SCHUERMANN bedeutet das relativ späte Auftreten von spezifischen Antikörpern in klinischer Hinsicht keinen Nachteil, da die Diagnose Lues I durch den Erregernachweis und die Diagnose Lues II durch den Erregernachweis, durch die Vielheit der klinischen Symptome und durch die "klassischen" Reaktionen gestellt wird. Bei der frühen sekundären Lues sind alle "klassischen" Reaktionen ausnahmslos positiv, während im sekundären luischen Stadium zwar der NELSON-Test meist positiv ist und in den allermeisten Fällen es auch bleibt und die flockenden Reagine noch nachweisbar sind, jedoch nicht selten das komplementbildende Reagin und der antipolysaccharidische Antikörper verschwinden (GREGORCZYK, HEYMANN). Bei der Lues latens fehlen die Reagine außer den Eiweiß-Antikörpern fast völlig, weshalb sich hier die Pallida-Reaktion nach GAETHGENS als besonders wertvoll erwiesen hat. Bei der behandelten Lues III und der behandelten Lues connata konnte GREGORCZYK eine offensichtlich früher einsetzende Rückbildung der durch die Pallida-Komplementbindungs-Reaktion erfaßten Reagine nachweisen. Nach KOGOJ ist bei der Lues III mit der Möglichkeit der Negativierung des NELSON-Tests nicht mehr zu rechnen, und auch bei der Lues latens wird sie "nur ganz ausnahmsweise" gelingen. Somit ergeben sich aus den bei der Nachkontrolle erhobenen serologischen Konstellationen - ausreichende Behandlung vorausgesetzt - folgende Möglichkeiten:

Sind nach der Behandlung die "klassischen" Reaktionen und der NELSON-Test negativ, so ist dieser serologische Befund nach DOEPFMER, VAISMAN sowie MEINICKE der sicherste Beweis für einen vollen Heilungserfolg, der der Wahl des Antisyphilitikums, meist auch dem frühen Zeitpunkt des Behandlungsbeginns sowie anderen Faktoren zu verdanken ist. Dieser Befund ist für eine Heilung ebenso beweisend wie die Reinfektion (Ping-Pong-Syphilis).

"NELSON negativ, klassische Reaktionen positiv" als Befund der Nachbeobachtung einer behandelten Lues dürfte nach SCHUERMANN nur selten zu erheben sein. Es sei denn, es handelt sich bei diesem Patienten um einen Reaktor (SCHUERMANN), bei dem der NELSON-Test zum ersten Mal erst nach der Behandlung durchgeführt wurde. Dieses "biologisch falsch positive" Ergebnis beruht auf

der gewissen Unspezifität der "Reagin-Reaktionen" (KOGOJ), die von GREGORCZYK - bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl der positiven Ergebnisse - mit 3,6 % im Durchschnitt angegeben wird. Da der NELSON-Test auf anderen immunbiologischen Voraussetzungen beruht, besitzt er diesen Unsicherheitsfaktor nicht und kann daher einen deklarierten Kranken syphilisfrei erklären (SCHUERMANN, DOEPFMER, GREGORCZYK, ROTHMAN und Mitarbeiter). - Oder es läßt sich - bei negativem NELSON-Test und positiven Reagin-Reaktionen - aus der Krankengeschichte entnehmen, daß es sich um eine Lues I/II gehandelt hatte, bei der sich zu Behandlungsbeginn noch keine spezifischen Antikörper, wohl aber schon Reagine gebildet hatten, deren Produktion zur Zeit der Nachkontrolle noch anhält. Hier ist zu erwarten, daß sich auch bei den "klassischen" Reaktionen Seronegativität - nach THOMAS oft spontan nach ein, zwei oder drei Jahren - einstellen wird. - Falls der NELSON-Test bei einem Lues I/II-Patienten gerade positiv geworden ist und durch die frühzeitig eingeleitete Therapie wieder negativ wurde, was nach SCHUERMANN und DOEPFMER als "Gipfelphänomen" bezeichnet wird, so kann auch diese Konstellation prognostisch günstig beurteilt werden.

Ist der NELSON-Test auch nach "ausreichender" Behandlung positiv geblieben, während die Reagin-Reaktionen negativ sind, so besteht nach SCHUERMANN keine Indikation zur Weiterbehandlung. Eine weitere Beobachtung dürfte jedoch ratsam sein. (Der NELSON-Test, der nach DOEPFMER "weitgehend unabhängig von der Reaktionslage des betreffenden Individuums ist", bleibt als "unnachgiebiger Mahner einer stattgehabten luischen Infektion" (KOGOJ) während des ganzen weiteren Lebens positiv, was nach SCHUERMANN, DOEPFMER sowie GREGORCZYK eine auch forensisch wichtige Tatsache ist.) - Bei oben genanntem Befund kann die Negativität der Reagin-Reaktionen auch als "falsch negativ" (HEYMANN) zu werten sein, so daß die Lues neben etwaigen klinischen Erscheinungen nur auf Grund des NELSON-Tests behandelt wurde und nunmehr der Patient nachbeobachtet wird.

Schließlich sei noch der Nachkontrollbefund "NELSON positiv, Reaginreaktionen positiv" diskutiert. SCHUERMANN betont, daß die Beurteilung dieses Befundes bei älterer Lues trotz energischer

beziehungsweise "ausreichender" Behandlung "schwieriger" ist und fügt wörtlich hinzu, "daß nach den heutigen Kenntnissen bei "ausreichender" Behandlung ein positiver NELSON-Test mit positiven klassischen Reaktionen keine Indikation zur Weiterbehandlung" sei. Waren in vorausgegangenen Nachkontrollen die "klassischen" Reaktionen schon negativ oder teilweise negativ gewesen, und die nunmehr erfolgte serologische Nachuntersuchung ergibt in den Reagin-Reaktionen zunehmende Positivität, so ist dieser Befund als ein Warnungssignal zu werten, da verbliebene, bisher inaktive syphilitische Herde zu einem Ausgangspunkt größerer Aktivität werden können und dieses Geschehen durch ein Serorezidiv ankündigen. - Bei diesem Befund ist auch an folgende Möglichkeit zu denken: "Sollte ein Serum eines Patienten im NELSON-Test vorübergehend negativ gewesen sein und wieder positiv werden, so halten wir im Gegensatz zu den gleichen Verhältnissen bei den klassischen Seroreaktionen eine erneute Behandlung für dringend indiziert" (DOEPFMER). - Eine positive Pallida-Reaktion bei der Nachkontrolle behandelter Lues latens-Patienten scheint nach HEYMANN dafür zu sprechen, daß noch Treponemen im Organismus aktiv sind. Nach Ansicht dieses Autors kommt sie daher auch bei ungenügend behandelten Patienten viel häufiger als bei ausreichend behandelten vor. - Oben angenommener Befund kann auch auf Grund der sogenannten passiven Übertragung von Antikörpern auf den Säugling von einer luischen Mutter vorliegen, und es bedarf daher nach DOEPFMER einer vierwöchentlichen Kontrolle mit dem NELSON-Test. - Andererseits kann es sich hierbei um die Erfassung einer auslaufenden Reagin-Produktion handeln, über deren Problematik in der Literatur eingehend diskutiert wird. KOGOJ vertritt die Auffassung, daß die Produktion von Immunstoffen noch nach dem Verschwinden des letzten Erregers aus dem Organismus allen Immunreaktionen, also auch dem NELSON-Test, gemeinsam ist, womit die "Persistenz von Immunitäts- beziehungsweise allergischen Reaktionen noch Jahrzehnte nach der eingetretenen Heilung" verständlich wird. Der Autor vergleicht die Produktion von Immunstoffen mit einer Maschine, die ausrollt, "wenn auch kein Kraftstoff mehr zugeführt wird", und er bemerkt, daß eine einmal in Gang gesetzte Antikörperproduktion zu einem Auto-

matismus werden könne, der keinen antigenen Ansporn mehr benötige, oder daß die Antikörperproduktion qualitativ, infolge des Verschwindens des Antigens, langsam immer geringer werde, bis sie ganz versiege. So sei der eine Teil des dauernd positiven TPI zu erklären. Auch W.SMITH, der hierfür eine Erklärung abgibt, berichtet wörtlich: "Der Anreiz auf die globulinbildenden Zellen zur Bildung von Antikörpern bringt eine Neuorientierung der Zellaktivität hervor, die noch lange arbeitet, auch wenn dieser Reiz zur Antikörperbildung fortfällt und überdies durch viele Generationen auf die Tochterzellen übertragen werden kann." HIRSCH, LÖHE und TELLER sowie DAMMAN und SCHMIDT bezeichnen Resttiter der Reagin-Reaktionen nach ausreichender Therapie als "Schönheitsfehler". So hat man nach BURCKHARDT das "alte Prinzip" der Vorpenicillinära, die Frühsyphilis bis zur völligen Seronegativität zu behandeln, weitgehend verlassen, da die Seroreaktionen nach der Penicillintherapie einer frischen Syphilis im Laufe von 1 bis 2 Jahren alle negativ werden. FELKE, der sogar noch nicht vollkommen abgeheilte klinische Erscheinungen nach der letzten Penicillininjektion für bedeutungslos hält, da sie nach seiner Meinung treponemenfrei sind und ihre Rückbildung ohne weitere Arzneizufuhr erfolgt, hält ebenso wie DOEPFMER eine therapeutische Beeinflussung von dennoch verbliebenen niedrigen Resttitern für erfolglos. Nach GAHLEN, TELLER und POHL ist es häufigkeitsanalytisch wahrscheinlich, daß auch bei Fortbestand positiver Seroreaktionen bei der behandelten Lues latens derselbe Therapieeffekt wie bei negativ gewordenen Lues II-Fällen angenommen werden kann. Diese Ansicht begründen die Autoren mit der klinischen Symptommfreiheit der Patienten. Die anhaltende Reaginbildung ist als unabhängig von der Lues anzusehen und ist somit der Ausdruck eines "Trägheitsprinzips, das die Beendigung der einmal eingefahrenen Reaginbildung verhindert". GAHLEN folgert hieraus, daß die Fortsetzung der Reaginbildung nicht unbedingt die Reaktion auf ein Weiterbestehen der Infektion darstellt. DOEPFMER stellt an den Anfang seiner Betrachtung die allgemein gültige Regel: "Je länger die Dauer der Infektion, desto langsamer der Abfall des Reagintiters zum Negativwerden" und folgert hieraus, daß Seronegativität weniger

durch die Intensität der Behandlung, sondern vielmehr durch Abwarten zu erzielen ist. Der Autor fordert daher mit GREGORCZYK nicht die Behandlung des positiven "Wassermanns", sondern die des Patienten. DOEPFMER hält den positiven NELSON-Test einer ausreichend behandelten seropositiven spätlatenten Lues latens als ein wesentliches Argument für die Unrichtigkeit der Weiterbehandlung mit Fieberturen, Malariakuren usw. bis zum negativen Ausfall. Nach demselben Autor ist jedoch eine gründliche klinische und serologische Nachbeobachtung erforderlich, damit etwaige Rezidive der Frühluës, die meistens zwischen dem 4. und 9. Monat auftreten, möglichst frühzeitig erfaßt werden können. Auch SCHNEIDER hält eine spezifische Behandlung ad infinitum für zwecklos und lehnt sie daher bei einer Lues latens seropositiva satis curata ab. HAGERMAN sieht in einem hartnäckig positiven Titer - ausreichende Behandlung vorausgesetzt - gegebenenfalls ein günstiges Zeichen, da die fortwährende Neubildung von Reaginen mit einer besonders starken und andauernden Produktion von vielleicht therapeutisch wertvollen Immunitätskörpern zusammengeht. DATTNER sowie THOMAS halten bei klinischer Symptomlosigkeit genügend behandelter Fälle von luischer Meningitis positive Seroreaktionen für "belanglos" und erachten, einen mindestens 6 Monate nach der Behandlung inaktiven und von entzündlichen Veränderungen freien Liquor vorausgesetzt, eine weitere Behandlung als "überflüssig".

Seit der Einführung des Penicillins in die Luestherapie zeigte sich, daß dieses Antisyphilitikum die klinischen Symptome zwar schneller als die Kombination Salvarsan-Wismut zur Abheilung bringt beziehungsweise zurückbildet, daß jedoch die Seroreaktionen nach den Untersuchungen von MIESCHER, CLARK, MAXWELL und SCOTT, FÖLSCH, GUMPESBERGER, BURCKHARDT sowie KOGOJ, MONCORPS und HEITE und EBEL nach der Penicillinbehandlung längere Zeit benötigen, um negativ zu werden, als mit der Therapie der Vorpenicillinära, was wiederum ein Grund mehr ist, sich gegenüber Resttitern abwartend zu verhalten. DOEPFMER zitiert CROSBY-CAMPBELL, nach dem die Diskrepanz der zur Seronegativität benötigten Zeit - gemessen nach einer "Schnellbehandlung" mit Penicillin - bei der Lues I/II noch wesentlich größer war

als bei der sekundären Syphilis im Vergleich zur Salvarsanbehandlung. Für die Ursachen eines längeren Fortbestandes der Reaginproduktion im Anschluß an eine ausreichende Behandlung ist kaum eine Begründung zu finden. Erschwerend wirkt sich hierfür von vornherein der Umstand aus, daß der Literatur nicht zu entnehmen ist, ob die Zeit der Nachuntersuchung vom ersten Tag der Behandlung, wie es öfter den Anschein hat, oder vom letzten an gerechnet wird. Da nach KOGOJ, FÖLSCH, MONCORPS und HEITE und EBEL das Salvarsan nicht eine derart lange Nachwirkung wie das Penicillin besitzt und demzufolge das Salvarsan eine viel ausgedehntere Behandlungszeit, das Penicillin dagegen eine weitaus prolongiertere Nachbeobachtungszeit erfordern, kann daraus gefolgert werden, daß in den Erfolgsstatistiken über das Penicillin schon vor dem in der Nachkontrolle erfaßten Termin Negativität eintrat. Auf der einen Seite besitzt nach FÖLSCH das Penicillin einen "völlig anderen" Wirkungsmechanismus als das Salvarsan, auf der anderen werden nach KOGOJ immunbiologische Mechanismen um so stärker in Bewegung gesetzt, je rascher die Treponemen abgetötet werden. Da das Penicillin ein Verschwinden der Treponemen aus dem Körper in kürzerer Zeit als das Salvarsan bewirkt (GERSTENBERG), führt dies neben anderen Faktoren zu einer längeren Reaginbildung, die im Gegensatz zum Salvarsan im späteren Negativwerden der Seroreaktionen ihren sichtbaren Ausdruck findet. Das in den Statistiken erfaßte längere Positivbleiben der Seroreaktionen nach der Penicillinbehandlung mag vielleicht besonders auch im folgenden begründet sein. Während ein mit Salvarsan behandelter Patient auf Grund der hier erforderlichen längeren Behandlungsdauer noch in der Behandlung verbleibt, befindet sich ein mit Penicillin behandelter Patient zu dieser Zeit bereits in der Periode der Nachkontrolle, so daß sich hieraus für den penicillinbehandelten Patienten eine bedeutend längere Nachkontrollzeit ergibt, die demzufolge nur eine scheinbare sein kann. CROSBY-CAMPBELL weist darauf hin, daß eine Lues I/II im Vergleich zur Lues II nach einer Penicillinbehandlung längere Zeit zur völligen Negativität als nach Behandlung mit Salvarsan benötigt. Daraus läßt sich jedoch entnehmen, daß der Unterschied vom Penicillin zum Salvarsan im Ne-

gativwerden um so größer ist, je aktiver und treponemenreicher der Prozeß ist. Demnach dürften bei der Lues latens andere Verhältnisse zu erwarten sein. Dafür sollen einige Zahlenangaben aus einer Arbeit von LAPIÈRE und OLIVIER ein Beispiel geben. Bei seropositiven Lues latens-Patienten, die wenigstens fünf Jahre regelrecht mit Neosalvarsan und Wismut behandelt worden waren, zeigten sich folgende Ergebnisse: die WaR wurde im Durchschnitt nach $2\frac{1}{2}$ Jahren negativ, die MKR wurde in keinem Fall negativ, sie besserte sich bei 45 % und blieb unbeeinflußt bei 55 %. Hierzu wurden versuchsweise 25 Patienten mit nur einer einzigen Kur von 6 Mill.E. Penicillin behandelt. Schon nach sechs Monaten war die WaR bei 75 % negativ und unbeeinflußbar bei nur 15 %. Die MKR wurde auch nach der Penicillinbehandlung in keinem Fall negativ, besserte sich jedoch bei 85 % und blieb bei 15 % unverändert. GRÜTER und EHRHARDT berichten über Ähnliches bei der Penicillinbehandlung neuroluischer Prozesse. Danach hat sich, von Ausnahmen abgesehen, die Liquorsanierung zwar in derselben Reihenfolge wie in der Vorpenicillinära, jedoch schneller vollzogen: rascher Rückgang der Zellzahl, etwas zögernder die Regulierung der Eiweißwerte, wiederum langsamer die Normalisierung der Kolloidkurven und zuletzt die Rückbildung der luesspezifischen Reaktionen. Nach INGRAHAM, STOKES und GAMMON sanierte sich bei 146 Patienten mit allen Formen der Neurolues der Liquor in dem gleichen wie von STUDNICIN für Patienten mit früher Neurosyphilis angegebenen Zeitraum von 6 bis 18 Monaten vollständig. Daraus zogen die Autoren den Schluß, daß die stärkste Beeinflussung des Liquors durch das Penicillin ein bis zwei Jahre früher als bei den therapeutischen Methoden der Vorpenicillinära liegt. Demnach gleicht sich die Zeitdifferenz im Negativwerden nach einer Salvarsan- beziehungsweise Penicillinbehandlung bei der Frühluess immer mehr aus, je länger die Lues unbehandelt blieb und verhält sich schließlich umgekehrt. Somit ist das frühere Erreichen von negativen Werten nach einer Salvarsantherapie nicht immer gegeben, sondern vom behandelten Stadium der Lues abhängig.

Problematic der Heilung

Die Heilung der Syphilis ist nach KOGOJ ein recht "labiler und relativer" Begriff, dessen Definition gerade bei dieser Krankheit auf größte Schwierigkeiten stößt. Mit KRANTZ bezeichnet KOGOJ die Heilung als die Summe folgender Partialheilungen: einer klinischen, einer histologischen, einer bakteriologischen, einer röntgenologischen, einer hämatologischen usw. Der syphilitische Mensch wird nicht immer diese Art der vollkommenen Heilung erreichen, wenn es auch meistens gelingt, dem Kranken wieder das subjektive Gesundheitsgefühl zu schenken und ihn auch objektiv bis zu seinem Lebensende vor luischen Spätschäden zu bewahren. GOUGEROT prägte für diesen Zustand den Begriff "Praktische Heilung". Die bakteriologische Heilung wird durch das Penicillin und die dem Körper innewohnenden Kräfte am ehesten bei der Behandlung der luischen Frühstadien zu erzielen sein. Je länger jedoch die Syphilis unbehandelt blieb, um so mehr ist mit Resttreponemen, die der Therapie schwer zugänglich sind, zu rechnen. Aus dem positiven Befund der Reaginreaktionen und des NELSON-Tests ist aber nicht immer einwandfrei zu entnehmen, ob es sich bei diesen positiven Werten um ein Anzeigen von Resttreponemen oder um eine andauernde Reagin- beziehungsweise Antikörperproduktion handelt. Demnach ist die bakteriologische Heilung strenggenommen an die Anwesenheit eines negativen NELSON-Tests gebunden, ein Kriterium also, das auch für die Beurteilung der immunologischen Heilung seine volle Geltung hat. Nach SCHUERMANN und DOEPFNER ist beim Vorliegen eines negativen NELSON-Tests im Blutserum zugleich die Gewähr gegeben, daß der NELSON-Test im Liquor ebenfalls negativ ist, woraus mit Sicherheit gefolgert werden kann, daß cerebrospinale Prozesse geheilt sind - de facto ist dies sehr selten der Fall - und solange ein negativer NELSON-Test im Blutserum vorliegt, auch deren Bildung ausgeschlossen ist. Die Aussicht auf Heilung, die Rückkehr zum status quo ante, steht nach SCHUERMANN, DOEPFNER, GREGORCZYK, KOGOJ sowie RATHVENS im direkten Verhältnis zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns. 100prozentige Heilungschancen bestehen also, wenn mit der Peni-

cillintherapie bereits bei der Lues I seronegativa, beziehungsweise innerhalb von 40 Tagen post infectionem, in denen der NELSON-Test noch negative Werte aufweist, begonnen wird. Ist der NELSON-Test vor Beginn der Therapie positiv geworden, so sieht KOGOJ in einem steilen Abfall ins Negative sofort nach Beendigung der Therapie das günstigste Ergebnis; ein in einem mehr oder minder späteren Zeitpunkt nach dem Behandlungsende negativierender NELSON-Test wird als prognostisch günstig gewertet. Eine bis ans Lebensende persistierende Positivität mahnt nach KOGOJ zur Vorsicht und erfordert eine dauernde Überwachung des Patienten, was bei Fehlen sonstiger luischer Symptome der "Praktischen Heilung" von GOUGEROT gleichkommt. Nach Ansicht der über die Heilungsproblematik berichtenden Autoren ist die Reinfektion das sicherste Zeichen einer vorausgegangenen Heilung.

D

EIGENE NACHUNTERSUCHUNGEN

Seit 1949 wird an der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Würzburg die Lues ausschließlich mit Penicillin behandelt.

Bei der Lues I, Lues II, Lues III und der Lues latens werden insgesamt 10 Mill.E. Depotpenicillin (einmal täglich 400 000 E. in 25 Tagen) verabreicht, und diese Behandlungsdosis wird als ausreichend betrachtet. Bei der Neurolues und der quaternären Lues wird das Kurmaß auf insgesamt 20 Mill.E. Depotpenicillin (einmal täglich 800 000 E. in 25 Tagen) heraufgesetzt. Die Behandlung der Kinder mit einer Lues connatalis wird mit 10-15 Mill.E. Penicillin durchgeführt, Kinder unter acht Jahren erhalten dem Alter entsprechend geringere Gesamtdosierungen. Bei connatal luischen Säuglingen bis zu einem Jahr werden die Einzelgaben vom Körpergewicht bestimmt.

Weitere Penicillinkuren werden nur bei einem wesentlichen Titeranstieg oder bei einem Weiterbestehen eines sehr hohen Titers durchgeführt.

Die klinische und serologische Nachkontrolle erstreckt sich auf die nächsten drei Jahre nach Behandlungsschluß, wobei während der ersten vier Monate die Kontrollen vierwöchentlich, in den ersten zwei Jahren vierteljährlich (Liquorkontrolle!), im dritten Jahre halbjährlich durchgeführt werden.

Das Krankengut der Klinik, das sich aus Luespatienten zusammensetzt, deren Therapie stationär oder ambulant und deren Nachkontrollen entweder in der Klinik durchgeführt wurden, oder deren Behandlung von anderer Hand begonnen worden war und nun in der Klinik fortgesetzt wurde, oder deren Therapie in der Klinik begann, beziehungsweise beendet war und vom Hausarzt zusammen mit der Nachkontrolle, beziehungsweise nur die Nachkontrolle, vollendet werden soll, wurde für diese Arbeit nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet.

Einmal fanden nur diejenigen Krankengeschichten Berücksichtigung, aus denen eindeutig hervorging, daß die betreffenden Patienten nur mit Penicillin behandelt worden waren. Demzufolge mußten alle diejenigen ausgeschlossen werden, in denen die Lues der Patienten bereits in der Vorpenicillinära therapeutisch angegangen und die Behandlung nun mit Penicillin allein fortgesetzt worden war. Zum anderen wurden bei dieser Untersuchung auch jene Patienten nicht herangezogen, die eine kombinierte Arsen-Wismut- oder Malaria-Penicillin-Behandlung erhalten hatten.

Die für die eigene Nachkontrolle grundlegenden Angaben wurden den Krankengeschichten der stationär behandelten Patienten und den Karteiblättern der Frauen- und Männerpoliklinik entnommen. Ferner wurden den Hausärzten, die die Weiterbehandlung, beziehungsweise die Nachkontrolle übernommen hatten, und den Patienten selbst, die entweder ihren Behandlungs- beziehungsweise Nachkontrollterminen in der Klinik nicht nachgekommen waren oder deren Nachkontrolle bereits abgeschlossen war, Briefe zugesandt, um einmal von den Hausärzten den weiteren Behandlungsverlauf, den klinischen Zustand der Patienten und die serologischen Ergebnisse in Form von Sera oder bereits ermittelten Resultaten zu erhalten, zum anderen die Patienten zum Aufsuchen der Klinik aufzufordern. 18 % der an die Patienten gerichteten Briefe kamen

als unzustellbar zurück, woraus zu entnehmen ist, daß die Betroffenen nach unbekannt verzogen waren oder durch Heirat ihren Namen geändert hatten. Auch die Hausärzte kamen unserer Bitte um entsprechende Mitteilungen nicht immer nach, so daß von weiteren 44 % der Patienten, deren Angaben wir uns von den Hausärzten und von den Patienten selbst erhofften, keinerlei jüngere Resultate vorliegen. Lediglich 38 % erschienen zu erneuter Nachuntersuchung. Der relativ hohe Prozentsatz derjenigen, von denen keine Resultate in Erfahrung gebracht werden konnten, mag wohl seine Begründung in einer leichtfertigen Säumigkeit und in unglücklichen Familienverhältnissen der Patienten, in beruflichen und gesellschaftlichen Erwägungen von Seiten der Luiker, in einem weiteren Wechsel der Behandlung zu einem anderen Arzt und in einem Verbot des Patienten seinem Hausarzt gegenüber, der Klinik weitere Angaben über seinen Zustand zu machen, wie wir den Ärztebriefen des öfteren entnehmen konnten, finden.

Diese Gegebenheiten entsprechen zum Teil einmal den 10 % bis 30 % - jeweils bezogen auf die Gesamtzahl der Behandelten in den einzelnen Stadien - der Patienten, die in den Tabellen als unterdosiert Behandelte aufgeführt sind, und zum anderen den zwischen 25 % und maximal 61 % - letztere Angabe bezieht sich auf die Tabelle "Lues II" - schwankenden tabellarisch erfaßten Zahlenangaben von Patienten, deren letztbekannte Kontrolle am Ende der Behandlung in der Klinik erfolgte.

Wenn auch zahlenmäßig geringer, so können von den Patienten, von denen trotz der Ärztebriefe oder der Briefe an sie selbst keine neueren serologischen Resultate vorliegen, einige in der Spalte enthalten sein, in der die spätestens bis zu einem Jahr, frühestens nach einem Vierteljahr nach der Behandlung Kontrollierten aufgeführt sind. Prozentuale Angaben sind hierüber nicht zu ermitteln. Ein zahlenmäßig größeres Erscheinen der Patienten zur Nachkontrolle, bei denen die Behandlung länger als ein Jahr abgeschlossen zurückliegt, hätte gewiß auch das Verhältnis der Gruppe "serologisch symptomfrei" zu der "serologisch nicht symptomfrei" verändert; einmal deswegen, weil Sero-

negativität bei der Penicillinbehandlung später eintritt als bei der mit Antisyphilitika auf nicht antibiotischer Grundlage und demzufolge die Penicillinwirkung erst in diesem Zeitraum voll zur Geltung kommt, zum anderen, weil inzwischen eventuell Serorezidive aufgetreten sein könnten. Da das zur Verfügung stehende Zahlenmaterial ohnehin schon gering ist und somit keine allgemeingültigen Schlüsse zuläßt, wird es zudem noch durch den erheblichen Anteil der unterdosiert Behandelten und nur relativ kurze Zeit Nachkontrollierten stark eingeschränkt, wodurch die Penicillinwirkung an korrekt behandelten und ordnungsgemäß nachkontrollierten Patienten um ein weiteres verwischt wird.

Lues I/II

		ausreichend behandelt mit 10 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt bis mit höchstens 5 Mill.E. Pc. und für die Nachkontrolle un- zugänglich
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	
Gesamtzahl der Behan- delten	33	25	-	8
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Be- handlung	12	12	-	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Be- handlung	13	13	-	-
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	25	25	-	-

Lues I/II

Erwartungsgemäß führte hier das Penicillin nach ausreichender Behandlung zu einem der Tabelle nach hundertprozentig erscheinenden Erfolg. Alle Nachkontrollierten mit ausreichender Behandlung wurden seronegativ. Von den Nachkontrollierten wurden allerdings nur 12 über ein Jahr nachbeobachtet. Zwei der unzureichend Behandelten waren nach Applikation von 5 Mill.E. Penicillin wie bei der Einweisungskontrolle negativ geblieben, bei 5 Patienten waren die Titer gesunken und nur bei einem der unzureichend behandelten Patienten wurde ein Titeranstieg von 4 auf 16 festgestellt.

Lues II

		ausreichend behandelt mit 10 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt bis mit höchstens 5 Mill.E. Penicillin	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	102	48	27	-	27
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	62	11	24	-	27
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	14	13	1	-	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung	26	24	2	-	-
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	40	37	3	-	-

Lues II

Hier konnte eine größere Patientenzahl erfaßt werden. Auch an dieser Tabelle läßt sich die gute Wirkung des Penicillins ablesen. Es wird deutlich, daß die Verabfolgung von 10 Mill.E. Penicillin eine ausreichende Therapie bei einer ordnungsgemäßen, kontinuierlichen Injektionsfolge über zwei Kuren hinweg darstellen dürfte. Auch hier erweist sich die Forderung nach dreijähriger Nachkontrollzeit als unumgängliches Postulat, da der Hauptanteil der serologisch negativen Patienten in der Rubrik "nachkontrolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung" erscheint. Von den 3 ausreichend behandelten, serologisch positiven Patienten, von denen der eine nach einem halben Jahr, die zwei anderen länger als nach Ablauf eines Jahres nach der Behandlung letztmalig nachkontrolliert wurden, wies der eine einen Titerabfall von 16 auf 2 auf, während bei den beiden anderen die Titer von 64 auf 8 beziehungsweise von 64 auf 16 gesunken waren. Bei den 24 ausreichend behandelten Patienten, deren letztmögliche Kontrolle am Ende der Behandlung erfolgte und serologisch positiv war, waren die Titer bei 20 Patienten stark gefallen, bei 3 Patienten blieb die Titerhöhe erhalten, und nur bei einem Patienten stieg sie von 16 auf 32 an. Die Bewertung der 27 unterdosiert behandelten Patienten ist nicht möglich, weil ihre letzte serologische Kontrolle mit dem Ende der ersten Kur zusammenfiel.

Lues III

		ausreichend behandelt mit 10 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt bis mit höchstens 5 Mill.E. Penicillin	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	28	2	24	-	2
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	8	1	5	-	2
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	5	-	5	-	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung	15	1	14	-	-
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	20	1	19	-	-

Lues III

Im allgemeinen bleibt bei einer Lues III der Patient mit oder ohne Behandlung während des ganzen Lebens seropositiv. Nur in Ausnahmefällen kann, wohl nicht auf Grund der Intensität und Dauer der Behandlung, sondern wegen individueller Faktoren eine Seronegativität erreicht werden. Diese Tatsachen werden durch die eigenen Nachuntersuchungen unterstrichen. Von 26 ausreichend behandelten Patienten wurden nur 2 serologisch negativ. Bei den 24 ausreichend behandelten Patienten, deren Seropositivität erhalten blieb, konnten die Anfangstiter von 16 Patienten heruntergedrückt werden (4 von diesen 16 Patienten erreichten einen Titerabfall von 128 beziehungsweise 64 auf 4 beziehungsweise 2); bei 8 Kranken blieb jedoch der Titer auf der gleichen Höhe bestehen. Ein Titeranstieg war nicht zu verzeichnen.

Neuroloues

		ausreichend behandelt mit 20 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt bis mit höchstens 10 Mill.E. Penicillin	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	26	7	15	-	4
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	11	1	6	-	4
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	2	1	1	-	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung	13	5	8	-	-
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	15	6	9	-	-

Neurolues

Unter dieser Rubrik wurden die verschiedenen Formen der Neurolues (u.a. Lues cerebri, luische Hirngummen, Tabes dorsalis, progressive Paralyse) zusammengefaßt. Durch die Verschiedenartigkeit dieser Krankheitsbilder kommen auch die unterschiedlichen serologischen Ergebnisse zustande. Im Vergleich zur Lues III zeichnet sich bei den mit 20 Mill.E. Penicillin als ausreichend behandelt anzusehenden Neuroluespatienten des Krankengutes an der hiesigen Klinik ein günstiges Verhältnis der serologisch Negativen zu den serologisch Positiven ab. Von den 22 ausreichend Behandelten wurden 7 Patienten serologisch negativ. Die Titer waren bei den Nachkontrollen der 15 serologisch positiven Neuroluiker bei 8 Patienten gesunken, bei 5 Patienten geblieben und bei 2 Patienten gestiegen. Bei Titerabfall lagen als Endtiter 2 oder 4 vor. Daran dürfte zu erkennen sein, daß auch bei diesen Patienten die neuroluischen Prozesse zum Stillstand gekommen sind und es sich hierbei um meist bleibende Resttiter handelt, die auch bei intensiv fortgesetzter Therapie wohl nicht zu beseitigen sind.

Lues
latens
bekannten
Alters

		ausreichend behandelt mit 10 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt bis mit höchstens 5 Mill.E. Penicillin	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	15	5	7	1	2
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	6	1	2	1	2
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	5	3	2	-	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung	4	1	3	-	-
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	9	4	5	-	-

Lues
latens
unbekann-
ten Alters

		ausreichend behandelt mit 10 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt bis mit höchstens 5 Mill.E. Penicillin	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	97	29	56	1	11
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	28	2	16	-	10
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	21	4	16	1	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung	48	23	24	-	1
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	67	27	40	1	1

Lues latens

Hier stehen 63 serologisch positive 34 serologisch negativen, ausreichend behandelten, nachkontrollierten Patienten mit einer Lues latens bekannten, beziehungsweise unbekannten Alters gegenüber. Beachtenswert ist, daß von 27 ausreichend behandelten, serologisch positiven und länger als ein Jahr nachkontrollierten Patienten mit einer Lues latens bekannten, beziehungsweise unbekannten Alters 17 Patienten Titer maximal mit der Höhe 4 oder 2 aufweisen. Bei den 36 ausreichend behandelten, bis zu einem Jahr nach der Behandlung nachkontrollierten Patienten waren die Titer von 24 Kranken gefallen, von 9 Patienten gleichgeblieben und bei 3 Patienten gestiegen. Der eine Patient mit einer nicht ausreichend behandelten und nur bis zu einem Jahr nachkontrollierten und dennoch serologisch negativen Lues latens unbekannten Alters kann nur als Zufallsergebnis betrachtet werden.

Bei der Lues latens bekannten Alters gingen bei einem großen Teil der Patienten Symptome der Lues I oder der Lues II voraus. Bei der Lues latens bekannten Alters lagen also vorwiegend Formen der Frühlues vor, so daß in der Gruppe Lues latens bekannten Alters eine Seronegativität häufiger als in der der Lues latens unbekannten Alters beobachtet wird, was jedoch bei dem relativ kleinen Zahlenmaterial nicht überzeugend zum Ausdruck kommt, da nur 15 Patienten mit einer Lues latens bekannten Alters 97 Kranken mit einer Lues latens unbekannten Alters gegenüberstehen.

Lues connata unter 1 Jahr		behandelt mit 8-10 Mill.E.Pc.		behandelt mit 3-4 Mill.E.Pc.	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	13	5	4	2	2
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	4	1	2	-	1
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	-	-	-	-	-
Nachkon- trolliert im 3.Monat nach der Behandlung	9	4	2	2	1
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	9	4	2	2	1

Lues connata über 6 Jahre		ausreichend behandelt mit 10-12 Mill.E.Pc.		nicht ausreichend behandelt mit 0,8 Mill.E.Pc.	
		serologisch negativ	serologisch positiv oder zwh.	serolo- gisch negativ	serolo- gisch positiv oder zwh.
Gesamtzahl der Behan- delten	21	5	15	-	1
Letztmög- liche Kon- trolle am Ende der Behandlung	6	2	3	-	1
Nachkon- trolliert bis zu einem Jahr nach der Behandlung	4	-	4	-	-
Nachkon- trolliert länger als ein Jahr nach der Behandlung	11	3	8	-	-
Gesamtzahl der Nachkon- trollierten	15	3	12	-	-

Lues connata

Die Patienten mit Lues connata, deren Behandlung innerhalb des ersten Lebensjahres begann, sind der Kartei der Kinderklinik der Universität Würzburg entnommen. Der prozentuale Anteil der serologisch negativen Patienten bei der Lues connata unter einem Jahr ist bedeutend höher als der entsprechende bei der Lues connata über 6 Jahren. Dies zeigt sich trotz des kleinen Zahlenmaterials auch daran, daß es bei den als unzureichend behandelt zu bewertenden Patienten mit einer Lues connata unter einem Jahr zu serologischen Ausheilungen kam. Von 19 serologisch positiven, ausreichend behandelten Patienten wiesen 10 Patienten gefallene und 3 Kranke gestiegene Titer auf. Bei 6 Patienten verhielten sich die Titer schwankend.

E

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Für die Lues als sehr chronisch verlaufende und besonders von individuellen Faktoren abhängige Krankheit dürften bei allen ihren Formen niemals allgemeingültige Regeln aufzustellen sein. Unsere Nachuntersuchungen zeigten, daß die von amerikanischen Autoren wie INGRAHAM, MAGNUSON, MAHONEY, MOORE, THOMAS sowie STOKES auf Grund ihrer Beobachtungen an einem sehr großen Krankengut gefundenen Leitsätze für eine oft sogar niedriger als die unsrige liegende Dosierung als richtungsweisend für eine ausreichende Behandlung der Lues anerkannt werden müssen. Die von anderen Autoren (MEINICKE) geforderte Behandlung mit wesentlich höherer Dosierung (15-30 Mill.E. Penicillin) erscheint nach unseren Ergebnissen als nicht gerechtfertigt. Es ist noch nicht erwiesen, ob bei der von uns verabreichten, als ausreichend angesehenen Behandlung mit 10 Mill.E. Penicillin eine Aufteilung in zwei Kuren von je 5 Mill.E. notwendig ist.

Bei der anerkannt hochwirksamen und weitgehend ungefährlichen Penicillintherapie sind heute die Mittel der Vorpenicillinära oder jede Kombination des Penicillins mit Salvarsan, Wismut, Fieber oder für die Behandlung einer Neurolues mit Malaria abzulehnen. Auch haben Antibiotika wie Aureomycin, Chloromycetin, Terramycin, Bacitracin u.a. bei der Luestherapie nicht den in sie gesetzten Erwartungen entsprochen. Im Hinblick auf die Bedeutung des Penicillinblutspiegels ist es wichtiger, Penicillin möglichst lange in mäßiger Konzentration im Blut und vor allem in den Geweben zu halten, als für einen therapeutischen Effekt sehr hohe Penicillinblutspiegel zu erzeugen.

Die guten Ergebnisse nach einer alleinigen Penicillinbehandlung entheben jedoch nicht der unbedingten Pflicht, bei den einzelnen Patienten genaue klinische und serologische Nachkontrollen anzustellen. Bei letzteren zeigt sich die Schwierigkeit einer Beurteilung des Behandlungserfolgs. Die serologischen Kontrollen sind nur dann sinnvoll, wenn bei positivem Ausfall das Serum quantitativ ausgewertet wird. Nur bei einer Frühluës kann

ein Negativwerden der Seroreaktionen bei der Mehrzahl der Patienten erwartet werden. Bei der Spätluës vollzieht sich das Negativwerden der Seroreaktionen autonom und ist von der Therapie weitgehend unabhängig. Bei einem ausreichend behandelten, klinisch symptomfreien Luiker mit niedrigen oder zweifelhaften Titern in den Reaginreaktionen und einem positiven NELSON-Test ist eine Fortsetzung der spezifischen Behandlung ad infinitum zwecklos und daher abzulehnen. Sie kann jedoch dann erforderlich sein, wenn ein Titer von über 16 oder 32 keine Tendenz zum Abfallen zeigt oder ein spontaner Anstieg von beispielsweise 4 oder 8 auf 32 oder 64 erfolgt.

Auf Grund seiner Vorteile, wie weitgehende Gefahrlosigkeit, intensivere Wirksamkeit im Vergleich mit der früheren anti-luëischen Mittel, Möglichkeit einer Schnellbehandlung mit Vermeidung verzerrter und unzureichender Kuren, Abtötung der *Treponemata pallida* und schnellere Abheilung der Früh- und Spätsymptome als durch die früheren Mittel und die vereinfachte Applikation wird die Stellung des Penicillins als das Mittel der Wahl in der Luëstherapie bestätigt.

F

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die revolutionierende Wirkung des Penicillins in der Luëstherapie dargelegt. Die Problematik der Luëstherapie wurde zunächst erläutert durch einen einleitenden Überblick über die vor dem Penicillin übliche Behandlungsweise mit Salvarsan und anderen Antisyphilitika und durch eine Darlegung der heutigen Behandlung der Luës mit anderen Antibiotika als dem Penicillin, mit Penicillin in Kombination mit anderen Antisyphilitika und schließlich mit Penicillin allein als hochwirksamem, den früheren Mitteln und anderen Antibiotika überlegenem Therapeutikum. Auf die Bedeutung des Penicillinblutspiegels wurde hingewiesen. An Hand der Literatur wurde das Behandlungsvorgehen im Hinblick auf die Dosierung von europäischen und amerikanischen Autoren sowie ihre erzielten Erfolge bei den einzelnen Luësformen aufgezeigt. Nach einer kurzen

Besprechung der Luesprophylaxe mit Penicillin wurde auf die relativ gefahrlosen und seltenen Nebenwirkungen des Penicillins auf den Organismus hingewiesen. Daran anschließend wurde versucht, allgemeine Probleme der Luestherapie wie Dosierung, Dauer der Behandlung und Bedeutung des Dosis-Zeitfaktors zu klären. An eine Erörterung der Schwierigkeiten bei der Nachkontrolle schloß sich eine Untersuchung über die heute zur Verfügung stehenden klassischen und spezifischen Seroreaktionen mit einem Ausblick auf den aus ihnen abzulesenden Heilungserfolg an. Mit Hilfe eigener Nachuntersuchungen und der sich daraus entwickelnden Ergebnisse an Luespatienten, die nur mit Penicillin behandelt worden waren, wurde versucht, die in der Literatur gefundenen Richtlinien für die Luestherapie mit alleiniger Penicillinbehandlung zu ergänzen und zu bekräftigen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. med. R. D o e p f m e r für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für seine Ratschläge und seine Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit aufrichtig zu danken.

Herrn Dr. med. G r e g o r c z y k danke ich für seine wertvolle Mithilfe.

Herrn Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferats und daß ich in seinem Institut arbeiten durfte.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALEXANDER und SCHOCH: Neue Med. Welt 1950/I, 559
- ALTSCHULER: Zit.: MIESCHER
- AMELUNG und STERNBERG: Zit.: SCHEMBA
- ARZT: Arch. f. Dermat.u.Syph. 200, 288-312 (1955)
- BATCHELOR: Zit.: ARZT
- BAUDOUIN und LEREBOUL-
LET: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- BEERMAN und EDEIKEN: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 94, 240 (1956)
- BENNET: Nervenarzt 22, 76-81 (1951)
- BERNSTEIN und REBER: Schweiz.med.Wschr. 1951, 402 und 424
- BIRNBAUM, NEUMANN und
WULF: Arch. f.Dermat.u.Syph. 194, 493-510 (1952)
- BLAICH: Klin.Wschr. 26, 306-307 (1948)
- BLOM-IDES, POLANO und
HERRMANN: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 93, 237 (1955/56)
- BOAS: Zit.: FALK und KIRCHER
- BORY: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 95, 273 (1956)
- BRODEY und NELSON: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 94, 239 (1956)
- BROWN: Arch. of Neur. 66, 464 (1951)
- BRUETSCH: Amer.J.Syph. 35, 252 (1951)
- BURCKHARDT: Praxis, Schweiz.Rdsch.f.Medizin
41, 777-782 (1952)
- BUREAU, JARRY und
BARRIÈRE: Bull.Soc.franç.Dermat. 59, 453-456 (1949)
- BUSCHEMEYER, LOVEMAN
und ZAUGG: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 13, 387-388 (1952)
- CANIZARES: Arch.of Dermat. and Syph. 50, 246 (1944)
- CLARK, MAXWELL und
SCOTT: Amer.J.med.Sci. 213, 535 (1947)
- COHN und Mitarb.: Zschr.Hautkrkh. 8, 504-505 (1950)
- COLE, PLOTKE, THOMAS
und JENKINS: J.ven.dis.inform. 30, 95-101 (1949)
- CROSBY-CAMPBELL: Zit.: DOEPFMER, Ärztl.Wschr. 6, 529-535 (1951)
- CURTIS und Mitarb.: Ref.: Dtsch.med.Wschr. 77, 474 (1952/I)
- CUTLER, OLANSKY und
PRICE: Arch.of.Dermat. and Syph. 71, 239-244 (1955)

- DAMMAN und SCHMIDT: Dtsch.med.Wschr. 78, 1231-1233 (1953/II)
- DANBOLT: Zit.: GUMPESBERGER, Wien.klin Wschr, 65, 852-855 (1953)
- DATTNER und Mitarb.: Der Hautarzt 1, 104-108 (1950)
- DATTNER und Mitarb.: Dermat.Wschr. 122, 689-691 (1950/II)
- DATTNER und Mitarb.: Amer.J.Syph. 36, 179-185 (1952)
- DEBRE: Zit.: ARZT
- DEGOS und COMPTE: Bull.Soc.franc.Dermat. 59, 177-178 (1949)
- DENNIG: Dtsch.med.Wschr. 77, 237-240 (1952/I)
- DIMMLING und STROH-MEYER: Münch.med.Wschr. 92, 715-719 (1950)
- DOEPFMER: Ärztl.Wschr. 6, 529-535 (1951)
- DOEPFMER: Dermat.Wschr. 125, 14-15 (1952)
- DOEPFMER: Dermat.Wschr. 129, 111-113 (1954/I)
- DOEPFMER: Arch.f.Dermat.u.Syph.200, 565-568 (1955)
- DOEPFMER: Dermat.Wschr. 134, 861.865 (1956/II)
- DOEPFMER: Ärztl. Mitteilungen 42, 997-1002 (1957)
- DÖLLKEN: Med.Klinik 47, 874-877 (1952)
- DÖLLKEN: Zschr.Hautkrkh. 17, 46-51 (1954)
- DÖLLKEN: Zschr.Hautkrkh. 19, 108-115 (1955)
- DÖRR: Zschr.Hautkrkh. 9, 380-387 (1950)
- EAGLE: Transactions of the Association of American Physisician 62, 59-63 (1949)
- Mc ELLIGOT: Ref.: Der Hautarzt 4, 91 (1953)
- EPSTEIN und KEY: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 75, 82-83 (1950)
- ESSER, SOUS und WILD: Med.Klinik 49, 73-76 (1954/I)
- FALK und KIRCHER: Med.Klinik 46, 1052-1055 (1951)
- FEGLER: Der Hautarzt 8, 176-178 (1957)
- FEILLARD und BROUSTET: Ref.:Zbl.Hautkrkh. 92, 191 (1955§)
- FELKE: Dtsch.med.Wschr. 78, 1295-1297 (1953/II)
- FERNBACH: Zschr.klin.Med. 125, 453 (1933)
- FISCHER und HEITE: Zschr.Hautkrkh. 5, 51-52 (1948)
- FLAUM und THOMAS: American Heart Journal 38, 361-366 (1940)
- FODOR: Ref.:Zbl.Hautkrkh. 91, 213 (1955)
- FÖLSCH: Zschr.Hautkrkh. 5, 518-521 (1948)
- FORD und Mitarb.: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- FREERKSEN: Zit.: MITZE
- FROMM: Der Hautarzt 2, 145-148 (1951)
- FRÜHWALD: Arch.f.Dermat.u.Syph. 200, 324-332 (1955)

- FUNK: Dermat.Wschr. 127, 451-456 (1953/I)
- FUNK: Zschr.Hautkrkh. 15, 363-365 (1953)
- GAHLEN: Zschr.Hautkrkh. 15, 248-256 (1953)
- GAMMON und Mitarb.: Amer.J.Syph. 34, 227-231 (1950)
- GANS: Neue med. Welt 1950, 1217
- GAWENDA, DZIERZYNSKA
und TOWPIK: Ref.:Zbl.Hautkrkh. 82,27 (1953)
- GERSTENBERG: Dermat.Wschr. 124,913-917 (1951/II)
- GLAUBITZ: Nervenarzt 24, 505-507 (1953)
- GOCKELL: Zschr.Hautkrkh. 17, 254-255 (1954)
- GOCKELL u.SPRENGER: Die Medizinische 1952/II, 901-903
- GOODWIN und MOORE: Zit.: MIESCHER
- GÖTZ: Münch.med.Wschr. 97, 1039-1041 (1955/II)
- GÖTZ: Münch.med.Wschr. 97, 1432 (1955/II)
- GOUGEROT: Zit.: KOGOJ,Wiener med.Wschr. 105, 11-16
- DE GRACIAISKY: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- GRASSET, WATTEVILLE
und DOSSENA: Schweiz.med.Wschr. 80, 841-844 (1950/II)
- GREGORCZYK: Ärztl.Wschr. 11, 888-890 (1956)
- GRIMMER: Zschr.Hautkrkh. 9, 374-379 (1950)
- GRÜNEBERG: Dtsch.Gesd.wes. 5, 65-69 (1950I)
- GRÜNEBERG u.KUNISS: Zschr.Hautkrkh. 13, 67-71 (1952)
- GRÜTER und EHRHARDT: Münch.med.Wschr. 96, 1343-1347 (1954/II)
- GUMPESBERGER: Zschr.Hautkrkh. 15, 135-139 (1955)
- GUMPESBERGER: Wien.klin.Wschr. 65, 852-855 (1953)
- GUMPESBERGER: Zschr.Hautkrkh. 17, 170-174 (1954)
- HAENSCH: Der Hautarzt 5, 470-472 (1954)
- HAGERMAN: Dermat. Wschr. 130, 947-975 (1954/II)
- HAHN und Mitarb.: Amer.J.Syph. 35, 433-438 (1951)
- HALLEY: Arch.of Dermat. and Syph. 50, 269 (1944)
- HASSELMANN: Med.Klinik 44, 657-666 (1949)
- HELLER: Zit.: MONCORPS und HEITE
- HELMECZI,
MARAMAROSI u.FEKETE: Dermat.Wschr. 125, 414-418 (1952/I)
- HELMKE: Zit.: MOSLER
- HENDRICKS und Mitarb.: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- HEYMANN: Dtsch.med.Wschr. 130

- HIRSCH: Dermat.Wschr. 130, 947-975 (1954/II)
- HOCKENGA u. FARMER: Zit.: MIESCHER
- HOFF: Zit. SCHEMBRA
- HOFFMANN: Münch.med.Wschr. 95, 669-671 (1953)
- HOOK: Zschr.Hautkrkh. 7, 264-271 (1949)
- HOPF: Münch.med.Wschr. 93, 2050-2054 (1951/II)
- HORÁNYI: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 93, 351 (1956)
- HÜLLSTRUNG: Med.Klinik 41, 131-133 (1946)
- HUSSELS: Zit.: MOSLER
- IDSOE, GUTHE,
CHRISTIANSEN, KRAG u.
CUTHER: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 90, 386 (1954/55)
- INGRAHAM: Amer.J.of Medicine 5, 693-701 (1948)
- INGRAHAM: Delaware State Medical Journal 1949, 237-242
- INGRAHAM, STOKES und
GAMMON: Ref.: Zschr.Hautkrkh. 13, 353-354 (1952)
- JECH: Wien.Zschr.Nervenhk. 3, 218 (1950)
- JOHNE: Münch.med.Wschr. 93, 2420-2424 (1951/II)
- JOHNSON und SHAPIRO: Arch.of Dermat. and Syph. 63, 426-432 (1951)
- JOULIA: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 95, 116 (1956)
- KALK: Dtsch.med.Wschr. 79, 911 (1954/I)
- KEINING: Münch.med.Wschr. 95, 1341-1344 (1953)
- KIAN: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 72, 457 (1949)
- KIERLAND und O'LEARY: Der Hautarzt 1, 243-248 (1950)
- KLAFTEN: Zit.: FALK und KIRCHER
- KNAPP: Zschr.f.ärztl.Fortbildg. 46, 59-63 (1952)
- KOGOJ: Der Hautarzt 6, 511-516 (1955)
- KOGOJ: Wien.med.Wschr. 105, 11-16 (1955)
- KOLMER: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 92, 192 (1955)
- KRANTZ: Dermat.Wschr. 125, 82-85 (1952/I)
- KREIBICH: Zit.: MOSLER
- KÜHNER: Zschr.Hautkrkh. 10, 175-180 (1951)
- LANDES: Die Medizinische 1953/I, 349-350
- LANGE: Zit.: SCHEMBRA
- LANGER, DAESCHLEIN
und WATERSTRAAT: Zschr.Hautkrkh. 9, 68-76 (1950)
- LANGER und KRÜGER: Zschr.Hautkrkh. 13, 321-326 (1952)
- LAPIÈRE und OLIVIER: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 90, 271 (1954/55)
- LAPIÈRE und OLIVIER: Dermat.Wschr. 128, 866 (1953)

- LEAVITT: Arch.of Dermat.and Syph. 56,233-243 (1947)
- LEDIG: Ref: Zschr.Hautkrkh. 16,58 (1954)
- LEINBROCK: Arch.f.Dermat.und Syph. 200,530-536 (1955)
- LEVADITI und VAISMAN: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- LINDEMAYR: Wien.med.Wschr. 102, 1028-1030 (1951/52)
- LÖHE und TELLER: Dermat.Wschr. 130, 947-975,(1954/II)
- LUKOMSKY: Zschr.klin.Med. 109,725 (1929)
- LÜTHY: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- LUTZ: Zschr.Hautkrkh. 15,363-364 (1953)
- MAGNUSON und ROSENAU: Amer.J.Syph. 32, 203-211 (1948)
- MAGNUSON: Annals of The New York Academy of Science. 55, 1161-1167 (1952)
- MAHONEY: Zschr.Hautkrkh. 15,363 und 366 (1953)
- MAHONEY, ARNOLD und HARRIS: The Journal of Venereal Disease Information 30,350-355 (1949)
- MARTINS-CANELAS: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- MAYER-AULL: Zit.: MOSLER
- MAZZINI und BLASI: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 89,100 (1954)
- MEINICKE: Arch.f.Dermat.u.Syph. 200,536-546 (1955)
- MENEGHINI und OLIVETTI: Dermat.Wschr. 123, 421 (1951/I)
- MENEGHINI und SANGUINETTI: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- MERRELL: Amer.J.Syph.35, 532-543 (1951)
- MEYER: Nervenarzt 23,41-43 (1952)
- MEYER DE SCHMID und STIEGLER: Zit.: MOSLER
- MIESCHER: Arch.f.Dermat.u.Syph.191, 267-292 (1950)
- MIESCHER und BRENN: Ref.: Zschr.Hautkrkh. 16,58 (1954)
- MITZE: Zschr.Hautkrkh. 16,8-13 (1954)
- MONCORPS und HEITE: Arch.f.Dermat.u.Syph. 191,446-450 (1950)
- MONCORPS, HEITE und EBEL: Der Hautarzt 3,58-67 (1952)
- MOORE: Penicillin in Syphilis. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1947
- MOORE: Modern Treatment of Syphilis. Thomas-Verl. Springfield, Illinois, 1947
- MOORE: Der Hautarzt 2,83-90 (1951)
- MOORE: Amer.J.Syph. 35.101 (1951)
- MORGAN: Zit.: ARZT
- MOSLER: Zschr.f.Geburtshilfe und Gynäkologie 145,73-87 (1956)

- MÜLLER: Zit.: GUMPESBERGER, Wien.klin.Wschr. 65, 852-855 (1953)
- NABARRO: Zit.: ARZT
- NIKOLOWSKI: Dtsch.med.Wschr. 77, 217 (1952)
- NORMAN: Zit.: ARZT
- NÜRNBERGER: Zit.: ARZT
- OBERMEIER: Kinderärztl.Prax. 18, 110-113 (1950)
- ODENBACH: Münch.med.Wschr. 94, 246-251 (1952)
- OEHME: Ref.: Zschr.Hautkrkh. 13, 388 (1952)
- OLANSKY: Zit.: MIESCHER
- OLLENDORF-CURTH: Der Hautarzt 1, 193-199 (1950)
- PARDO und TUCKER: Amer.J.Syph. 33, 225 (1949)
- PARKHURST, WEINSTEIN und RODRIQUEZ: Amer.J.Syph. 36, 258-263 (1952)
- PASKOV: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 82, 392 (1953)
- PILLSBURY: Amer.J.Syph. 30, 134-143 (1946)
- PLATON: Ref.: Schweiz.med.Wschr. 80, 486 (1950/I)
- RATHVENS: Dermat.Wschr. 134, 871-874 (1956)
- REIN, KITCHEN und THOMAS: Revista, Cubana De Laboratorio Clinico 3, 5-11 (1949)
- REINHARDT: Med.Klinik 45, 1133-1136 (1950/II)
- RIDER: Amer.J.Syph. 34, 581-586 (1950)
- ROMANSKY und REIN: Zit.: MIESCHER
- ROSE und SOLOMON: Zit.: MIESCHER
- ROSSI: Zit.: DAMMAN und SCHMIDT
- ROTHMAN, LORINCZ und GROEGER: Dermat.Wschr. 130, 947-975 (1954/II)
- SCHEID: Nervenarzt 20, 154-157 (1949)
- SCHEMBRA: Münch.med.Wschr. 97, 922-925 (1955/II)
- SCHIMMEL: Zit.: DAMMAN und SCHMIDT
- SCHIRDUAN: Zschr.Hautkrkh. 6, 71-82 (1949)
- SCHIRDUAN: Med.Klinik 45, 795-798 (1950/I)
- SCHMIDT - LA BAUME und THELEN: Zschr.Hautkrkh. 15, 140-146 (1953)
- SCHNEIDER: Münch.med.Wschr. 97, 475-477 (1955/I)
- SCHUERMANN: Dermat.Wschr. 120, 145-155 (1949/I)
- SCHUERMANN: Zschr.Hautkrkh. 16, 65-71 (1954)
- SCHÜMANN: Dtsch.Gesd.wes. 7, 594-599 (1952)
- SCHWARZKOPF: Zschr.Hautkrkh. 14, 87-98 (1953)

- SCOTT: Zit.: MIESCHER
- SEELIG und SUDHOFF: Dtsch.Wschr. 77, 337-339 (1952/I)
- SEVIN: Zschr.Hautkrkh. 13, 91 (1952)
- SHAFFER und SMITH, C.A.: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 90, 387 (1954/55)
- SHAFFER, USILTON und PRICE: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 90, 387 (1954/55)
- SHAFFER und COURVILLE: Amer.J.Syph. 36, 457-467 (1952)
- SIEBERT: Med.Klinik 49, 1265-1266 (1954)
- SIKORSKI: Dtsch.med.Wschr. 77, 214-215 (1952/I)
- SIKORSKI: Ref.: Zschr.Hautkrkh. 15, 374 (1953)
- SIMONS: Der Hautarzt 6, 28-31 (1955)
- SMITH, R.H.F.: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- SMITH, W.: Zit.: SCHNEIDER
- SPIETHOFF: Arch.f.Derm.u.Syph. 169, 299-339 (1934)
- SPIETHOFF: Dtsch.med.Wschr. 65, 1207-1208 (1939/II)
- SPILLER, STEWART, ASEL, JONES, LEAVELL und THOMSEN: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 77, 152-153 (1951)
- STERZI: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 90, 272 (1954/55)
- STIEGLMAYER: Wien.med.Wschr. 105, 975-977 (1955)
- STOKES, BEERMAN und INGRAHAM: Amer.J.of the Medical Sciences 219, 433-442 (1950)
- STOKES, FALK u. GAMMON: Amer.J.Syph. 32, 521-545 (1948)
- STREETER und STEWART-GOODWIN: Zit.: MOSLER
- STREMPER: Der Hautarzt 3, 145-151 (1952)
- STUDNICIN: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- STÜHMER: Dermat.Wschr. 130, 947-975 (1954/II)
- TAGGART, ROMANSKY und LANDMAN: Amer.J.Syph. 36, 174-178 (1952)
- TELLER: Zschr.Hautkrkh. 13, 327-331 (1952)
- TELLER und POHL: Dermat.Wschr. 131, 313-323 (1955)
- THELEN: Zschr.Hautkrkh. 15, 126-130 (1953)
- THOMAS: Der Hautarzt 2, 281 (1951)
- THOMAS: Dermat.Wschr. 130, 947-975 (1954/II)
- THOMAS und LANDY: Amer.J.Syph. 34, 126-143 (1950)
- TOMMASI: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 82, 325 und 328 (1953)
- TOURAINÉ: Arch.f.Dermat. 189, 112-115 (1949)
- TUCKER und FARMER: Zit.: MIESCHER

- VAISMAN: Zit.: KOGOJ, Wien.med.Wschr. 105, 11-16 (1955)
- VANDOW und SOBEL: New York State J.Med. 1956, 2796-2802
- VERJAAL: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- VOLINI, SHLAES und
FELSEFELD: J.Amer.Med.Assoc. 143, 794 (1950)
- VONKENNEL: Münch.med.Wschr. 74, 64-66 (1927/I)
- WALTHER: Zschr.Hautkrkh. 13, 91-92 (1952)
- WATRIN: Dermat.Wschr. 130, 947-975 (1954/II)
- WEINGARTEN: Zit.: GRÜTER und EHRHARDT
- WEINSTEIN, RODRIQUEZ,
SMITH und SCHWEMMLEIN: Amer.J.Syph. 36, 528-532 (1952)
- WEISS und JOSEF: Zit.: GUMPESBERGER, Wien.klin.Wschr.
65, 852-855 (1953)
- WIEDMANN und GABRIEL: Arch.f.Dermat. u.Syph. 191, 339-343 (1950)
- WILLCOX, GUTHE, IDSOE
und REYNOLDS: Amer.J.Syph. 38, 388-396 (1954)
- WOODWARD und Mitarb.: Ärztl.Wschr. 5, 539 (1950)
- WREDE: Ärztl.Wschr. 5, 821-823 (1950)
- ZIELER: Ref.: Zbl.Hautkrkh. 54, 454-455 (1937)

LEBENS LAUF

Am 11. Februar 1930 wurde ich als Sohn des Fabrikbesitzers Herbert Mierau und seiner Ehefrau Mally, geborene Florschütz, in Hildburghausen geboren. Von 1936-1940 besuchte ich in meiner Heimatstadt Eisfeld/Thüringen die Volksschule, anschließend das Gymnasium Casimirianum in Coburg und legte an der Oberrealschule in Würzburg die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1950/51 begann ich mein zahnmedizinisches Studium an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg, wo ich 1953 das Physikum und im Sommer 1955 das Staatsexamen bestand.

Am 1. Mai 1956 trat ich als Volontärassistent in der Würzburger Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ein. Seit dem 15. September 1957 bin ich mit der Verwaltung der Geschäfte eines Wissenschaftlichen Assistenten beauftragt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hans-Dietrich Mierau.



